

University of Groningen

## Chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (cara) als voorwaarde voor het ontstaan van het bronchuscarcinoom

Wal, Anna Margaretha van der

**IMPORTANT NOTE:** You are advised to consult the publisher's version (publisher's PDF) if you wish to cite from it. Please check the document version below.

*Document Version*

Publisher's PDF, also known as Version of record

*Publication date:*

1964

[Link to publication in University of Groningen/UMCG research database](#)

*Citation for published version (APA):*

Wal, A. M. V. D. (1964). *Chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (cara) als voorwaarde voor het ontstaan van het bronchuscarcinoom*. [Thesis fully internal (DIV), University of Groningen]. [s.n.].

### Copyright

Other than for strictly personal use, it is not permitted to download or to forward/distribute the text or part of it without the consent of the author(s) and/or copyright holder(s), unless the work is under an open content license (like Creative Commons).

The publication may also be distributed here under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license. More information can be found on the University of Groningen website: <https://www.rug.nl/library/open-access/self-archiving-pure/taverne-amendment>.

### Take-down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us providing details, and we will remove access to the work immediately and investigate your claim.

Downloaded from the University of Groningen/UMCG research database (Pure): <http://www.rug.nl/research/portal>. For technical reasons the number of authors shown on this cover page is limited to 10 maximum.

CHRONISCHE ASPECIFIEKE RESPIRATOIRE  
AANDOENINGEN (CARA) ALS VOORWAARDE  
VOOR HET ONTSTAAN VAN HET  
BRONCHUSCARCINOOM

A. M. VAN DER WAL

CHRONISCHE ASPECIFIEKE RESPIRATOIRE  
AANDOENINGEN (CARA) ALS VOORWAARDE  
VOOR HET ONTSTAAN VAN HET  
BRONCHUSCARCINOOM





## STELLINGEN

### I

Planocellulair bronchuscarcinoom bij mannen ontstaat vrijwel uitsluitend op basis van chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen.

### II

De toeneming van het aantal gevallen van bronchuscarcinoom in deze eeuw kan het meest ongedwongen worden verklaard door een constitutionele basis aan te nemen bij de pathogenese van het bronchuscarcinoom.

### III

Het verdient aanbeveling bij mannelijke patiënten boven de 40 jaar met chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen tenminste éénmaal per jaar röntgenonderzoek van de thorax te doen plaatsvinden.

### IV

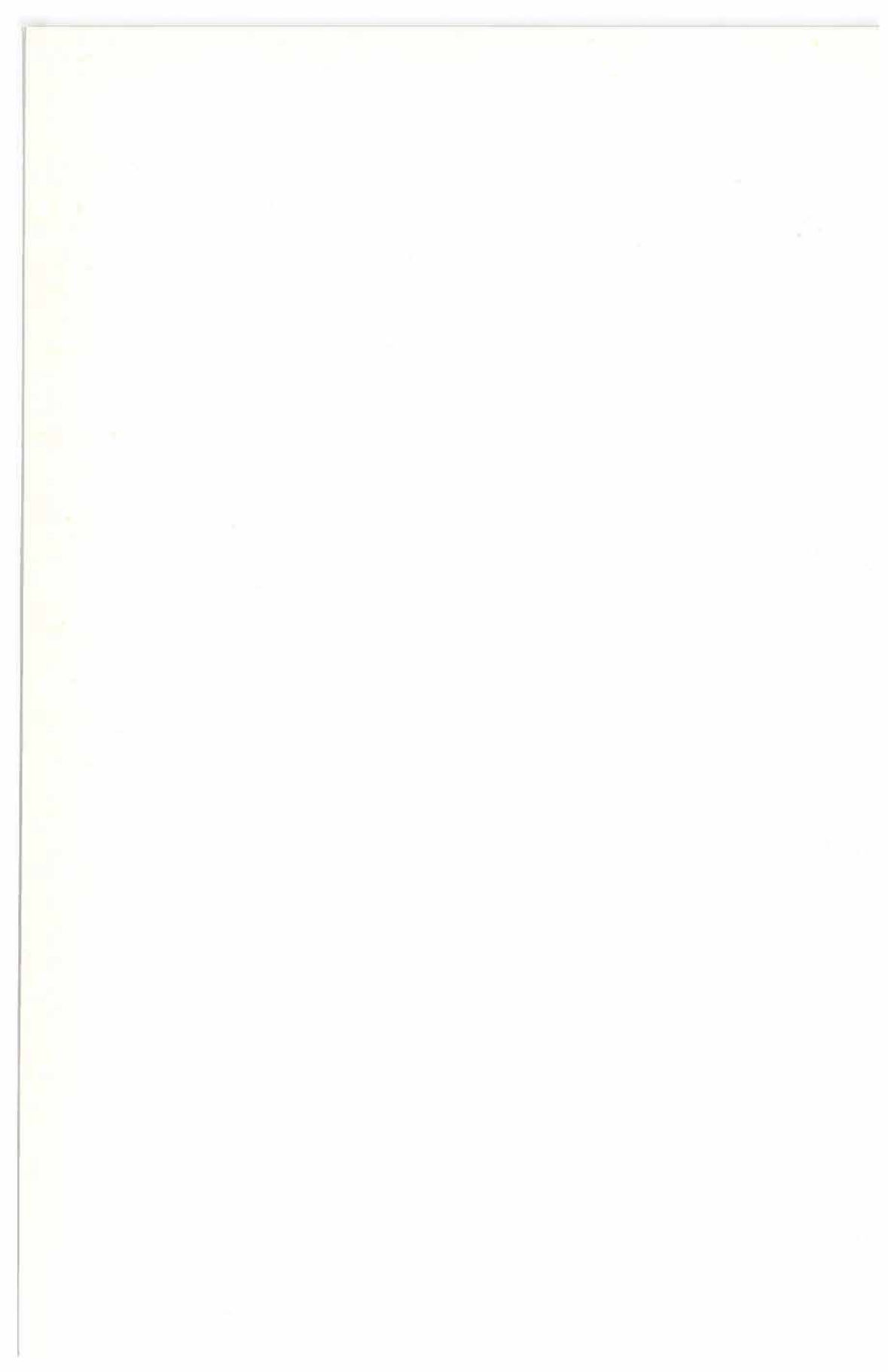
Bij de correctie van de grotendeels of geheel gecompenseerde respiratoire acidose door middel van mechanische beademing behoren tevens maatregelen te worden genomen ter bestrijding van de vaak aanwezige chlooren kaliumdepletie.

### V

Bij volwassenen is de zweetest volgens de iontophorese methode ongeschikt voor het opsporen van heterozygote dragers van het mucoviscidosegen.

### VI

De zienswijze, dat bij elk cerebrovasculair accident een behandeling met anticoagulantia gecontraïndiceerd is, betekent voor vele verlamde, bedlegerige patiënten de dood door een longembolus.



## VII

De zogenaamde idiopathische retroperitoneale fibrose moet worden opgevat als een vorm van collageenziekte.

Amer. J. Med. 30:320 (1964).

## VIII

Myelosclerose met myeloïede metaplasie wordt ten onrechte door Dameshek en Gunz als een neoplastische aandoening beschouwd.

## IX

De zogenaamde atrophodermia van Pasini en Pierini is een vorm van circumscripte sclerodermie.

Hautarzt 15 : 108 (1964).

## X

Bij kinderen met atypische rheumatische klachten behoort in de differentiaaldiagnose ook het ziektebeeld van de idiopathische pulmonale haemosiderose te worden opgenomen.

## XI

Een slachtoffer van een verkeersongeluk is meer gebaat bij een adequate, eventueel specialistische behandeling op de plaats van het ongeluk dan met een transport in een ziekenauto met sirene en zwaailicht.

## XII

Zoals in de fabriekswereld de huisindustrie is afgeschaft, dient in de schoolwereld het huiswerk te worden vervangen door eigen studie in ruime lokalen onder deskundige leiding.

STELLINGEN BEHORENDE BIJ  
A. M. VAN DER WAL  
CHRONISCHE ASPECIFIEKE RESPIRATOIRE  
AANDOENINGEN (CARA) ALS VOORWAARDE  
VOOR HET ONTSTAAN VAN HET  
BRONCHUSCARCINOOM  
GRONINGEN 1964

RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN

CHRONISCHE ASPECIFIEKE RESPIRATOIRE  
AANDOENINGEN (CARA) ALS VOORWAARDE  
VOOR HET ONTSTAAN VAN HET  
BRONCHUSCARCINOOM

CHRONIC NON-SPECIFIC LUNG DISEASES (C.N.S.L.D.)  
AS A CONDITION IN THE PATHOGENESIS OF LUNG CANCER

(WITH A SUMMARY IN ENGLISH)

PROEFSCHRIFT

TER VERKRIJGING VAN DE GRAAD VAN DOCTOR IN DE  
GENEESKUNDE AAN DE RIJKSUNIVERSITEIT TE GRONINGEN  
OP GEZAG VAN DE RECTOR MAGNIFICUS DR. F. H. L. VAN OS,  
HOGLERAAR IN DE FACULTEIT DER WISKUNDE EN  
NATUURWETENSCHAPPEN, IN HET OPENBAAR TE VERDEDIGEN  
OP WOENSDAG 3 JUNI 1964, DES NAMIDDAGS TE 4 UUR

DOOR

ANNA MARGARETHA VAN DER WAL

GEBOREN TE WAALWIJK

1964

N.V. DIJKSTRA'S DRUKKERIJ V/H BOEKDRUKKERIJ GEBROEDERS HOITSEMA  
GRONINGEN

PROMOTOR PROF. DR. N. G. M. ORIE

*Aan de nagedachtenis van mijn Moeder*

*Aan mijn Vader*

Dit onderzoek kon worden verricht, dank zij een subsidie, verleend door het Koningin Wilhelmina Fonds door tussenkomst van het Universitair Kankercentrum Groningen.

Er werd hierbij gebruik gemaakt van ervaringen, verkregen bij onderzoeken verricht met steun van de Gezondheidsorganisatie T.N.O. en van de Europese Gemeenschap voor Kolen en Staal.

Met erkentelijkheid wordt melding gemaakt van de financiële steun, die voor de uitgave van dit proefschrift werd ontvangen van de Koninklijke Centrale Vereniging tot bestrijding der Tuberculose en van het Nederlands Asthma Fonds.



## VOORWOORD

Het verschijnen van dit proefschrift biedt mij de gelegenheid allen, die aan het tot stand komen van dit onderzoek hebben meegewerkt, van harte te danken.

Mijn dank geldt in de eerste plaats mijn ouders, die mij in de gelegenheid stelden te studeren en die mij steeds tot grote steun zijn geweest. Dat moeder de voltooiing van dit proefschrift niet heeft mogen beleven, is voor mij een groot gemis. Jou, vader, ben ik, naast al het andere, zeer dankbaar voor de hulp, die je mij bij het schrijven van dit proefschrift hebt geboden.

Voorts dank ik alle hoogleraren, oud-hoogleraren en docenten van de Utrechtse Universiteit voor het van hen genoten onderwijs.

Hooggeleerde ORIE, Hooggeachte Promotor, zonder Uw stimulerende invloed was dit proefschrift niet tot stand gekomen. Uw ideeën en Uw wetenschappelijk denken liggen aan dit onderzoek ten grondslag. Voor Uw leiding, zowel bij het bewerken van dit proefschrift als in de laatste jaren van mijn opleiding tot longarts, ben ik U zeer dankbaar.

Hooggeleerde HUIZINGA, zonder Uw grote kennis van de bronchografie zou hoofdstuk V niet geschreven kunnen zijn. Uw enthousiasme en de vele uren, besteed aan het bestuderen van de bronchogrammen, zijn voor mij een grote steun en een groot genoegen geweest.

Zeër geleerde SLUITER, niet alleen voor de hulp bij de vertaling van de samenvatting in het Engels ben ik je zeer erkentelijk, maar ook voor je aandeel in mijn opleiding tot longarts.

Zeër geleerde DE VRIES, jouw hulp, in het bijzonder bij de statistische bewerking van de resultaten van dit onderzoek, was voor mij van grote waarde.

De waardevolle adviezen van Dr. M. W. J. DE GROOT, gegeven bij de bespreking van de opzet van dit onderzoek, waren mij van groot nut.

De collegae van de interne kliniek ben ik zeer dankbaar voor de prettige samenwerking en voor het aandeel dat zij gehad hebben in mijn opleiding. De collegae van de longafdeling dank ik in het bijzonder voor het overnemen van een deel van mijn werkzaamheden in de kliniek gedurende de laatste tijd.

De jaren, die ik in het sanatorium Hellendoorn doorbracht, zijn zowel zeer leerzaam als buitengewoon prettig geweest. Veel dank ben ik hiervoor verschuldigd aan wijlen Dr. H. Vos. Ik betreur het ten zeerste, dat hij het tot stand komen van dit proefschrift niet meer heeft mogen meemaken.

De geneeskundige leiders van de consultatiebureaus voor tuberculose in Groningen, Friesland en Drenthe ben ik veel dank verschuldigd voor de hulp, die zij boden bij het opzoeken van diverse gegevens. Ook ben ik de vele huisartsen, die aan dit onderzoek hun medewerking verleenden, zeer erkentelijk, evenals de Gemeentebesturen voor de verleende toestemming om gegevens te putten uit de bevolkingsregisters.

Mejuffrouw DANTUMA, PIM, jou zeg ik heel hartelijk dank voor het vele werk, dat jij voor dit onderzoek hebt verricht. Ook dank ik de dames van de longfunctieafdeling en de allergieafdeling voor de ondervonden hulp.

De keurige wijze, waarop de heer PASMA de tekeningen heeft uitgevoerd en de heer KUITERT de afdrukken van de bronchogrammen heeft verzorgd, waardeer ik ten zeerste.

De dames BULTHUIS en SMAAL ben ik zeer erkentelijk voor het vele door hen verrichte typewerk en mejuffrouw SMAAL dank ik in het bijzonder ook voor haar hulp bij de correctie.

## INHOUD

### HOOFDSTUK I Inleiding

A Aanleiding tot het onderzoek . . . . .	1
B Vraagstelling en doel van het onderzoek . . . . .	2
C Keuze van onderzoeksmethode . . . . .	4

### HOOFDSTUK II Kort literatuuroverzicht over de etiologie van het bronchuscarcinoom

A Inleiding. . . . .	5
1 Historie . . . . .	5
2 Frequentie . . . . .	6
3 Leeftijd. . . . .	7
4 Sekse. . . . .	10
B De belangrijkste etiologische factoren. . . . .	10
1 Roken en bronchuscarcinoom . . . . .	10
a Statistisch-epidemiologische onderzoeken . . . . .	11
I Prospectieve studies . . . . .	11
II Retrospectieve studies . . . . .	18
b Pathologisch-anatomische en experimentele aspecten van het roken in verband met het longcarcinoom . . . . .	21
I Pathologisch-anatomische bevindingen . . . . .	21
II Experimentele bevindingen . . . . .	23
c Slotbeschouwing over de argumenten die pleiten voor een etiologisch verband tussen het roken en het bronchuscarcinoom, met enkele officiële uitspraken . . . . .	26
d Enkele argumenten tegen een causaal verband tussen roken en bronchuscarcinoom . . . . .	29
2 Beroep en bronchuscarcinoom . . . . .	32
a Radiumemanatie . . . . .	32
b Asbest . . . . .	32
c Chroomverbindingen . . . . .	33
d Nikkel . . . . .	33
e Arseen . . . . .	34
f Silicium . . . . .	34
g Uitlaatgassen en teerprodukten . . . . .	35
h Enkele andere, mogelijk carcinogene stoffen . . . . .	36

3	Tuberculose en bronchuscarcinoom . . . . .	37
4	Littekens en bronchuscarcinoom . . . . .	38
5	Influenza en bronchuscarcinoom . . . . .	39
6	Luchtverontreiniging en bronchuscarcinoom . . . . .	39
	a Argumenten voor een causaal verband tussen luchtverontreiniging en bronchuscarcinoom . . . . .	40
	b Enkele argumenten tegen een causaal verband tussen luchtverontreiniging en bronchuscarcinoom . . . . .	42
7	Chronische aspecifieke longaandoeningen (chronische bronchitis) en bronchuscarcinoom . . . . .	43
8	Heredititeit en constitutie in de etiologie van het bronchuscarcinoom . . . . .	50
	a Erfelijke factoren bij het carcinoom . . . . .	51
	b Constitutionele basis van het roken . . . . .	54

### HOOFDSTUK III      Eigen onderzoek

A	Definities en begrippen . . . . .	57
	1 CARA . . . . .	57
	2 Het bronchuscarcinoom . . . . .	61
B	Opzet van het eigen onderzoek . . . . .	64
	1 Algemene beschouwingen . . . . .	64
	2 Samenstelling van de patiëntengroep . . . . .	66
	3 Samenstelling van de controlegroepen . . . . .	66
	4 Uitvoering van het onderzoek . . . . .	68
	a CARA-criteria . . . . .	68
	b Carcinoomcriteria . . . . .	75
	c Rookcriteria . . . . .	76

### HOOFDSTUK IV      Resultaten van het onderzoek bij de bronchuscarcinoomgroep en de beide controlegroepen

A	Inleiding. . . . .	78
B	Leeftijd en sekse . . . . .	79
C	Woonmilieu . . . . .	81
D	Beroep en sociale status . . . . .	81

E	Rookgewoonten . . . . .	83
1	De vrouwen uit het onderzoek . . . . .	83
2	Sigaretten. . . . .	84
3	Sigaren en pijp . . . . .	86
4	Niet-rokers . . . . .	87
F	CARA . . . . .	87
1	Inleiding . . . . .	87
2	Persoonlijke anamnese . . . . .	88
3	Familieanamnese. . . . .	92
4	Fysisch onderzoek van de longen . . . . .	94
5	Sputumeosinofilie . . . . .	95
6	Effect van thiazinamium op de longfunctie . . . . .	98
7	Bepaling van de histaminedrempel . . . . .	99
8	Intracutane allergietests . . . . .	102
9	Bloedeosinofilie . . . . .	102
10	Aantal positieve CARA-kenmerken per persoon . . . . .	103
G	Enkele nog niet vermelde anamnestiche gegevens . . . . .	105
H	Familiair voorkomen van bronchuscarcinoom . . . . .	105
I	Histologische en/of cytologische typering van de broncho- carcinomen . . . . .	106

## HOOFDSTUK V      CARA-symptomen op het bronchogram bij de groep bronchuscarcinoompatiënten en beknopte casuïstiek

A	Inleiding. . . . .	111
B	Kenmerken op het bronchogram, die we met CARA in ver- band brengen . . . . .	112
1	„Branches cassées”. . . . .	112
2	„Kale vulling” of „pijpjes”. . . . .	112
3	Diffuse bronchiëctasie . . . . .	112
4	„Franje” . . . . .	113
5	Afwijkingen in de periferie van de bronchusboom, die ten dele op emfyseem berusten . . . . .	114
a	„Bloemetjes”. . . . .	114
b	„Pools” . . . . .	115
6	„Spastische bronchi”. . . . .	115
7	„Harmonika bronchi” . . . . .	115

C	Resultaten van het onderzoek naar CARA-symptomen op het bronchogram . . . . .	115
D	Vergelijking van onze resultaten met enkele gegevens uit de literatuur . . . . .	117
E	Vergelijking van de CARA-symptomen op het bronchogram met de overige CARA-bevindingen bij onze patiënten . . .	120
F	De CARA-symptomen op het bronchogram in de 3 rookcategorieën . . . . .	122
G	Beknpte casuïstiek. . . . .	123

## HOOFDSTUK VI    Discussie

A	Het verband tussen bronchuscarcinoom en CARA . . . . .	132
B	De aard van het verband tussen CARA, roken en bronchuscarcinoom . . . . .	134
C	Aanvullende gegevens, die pleiten voor CARA als een zelfstandige factor in de pathogenese van het bronchuscarcinoom	141
D	Bespreking van enkele argumenten uit de literatuur tegen een verband CARA-longcarcinoom en tegen een constitutionele factor in de etiologie van het bronchuscarcinoom	142
E	Conclusies . . . . .	146
SAMENVATTING . . . . .		148
SUMMARY . . . . .		163
LITERATUURLIJST . . . . .		176
APPENDIX: VRAGENLIJST . . . . .		187

## HOOFDSTUK I

### Inleiding

#### A. AANLEIDING TOT HET ONDERZOEK

Het in de laatste tientallen jaren sterk gestegen aantal bronchuscarcinoompatiënten heeft al tot zeer veel onderzoeken in diverse landen geleid. Daarbij zijn, wat betreft de etiologie, vele voornamelijk exogene factoren onderzocht. Hierop komen we in hoofdstuk II terug.

Ons is opgevallen, dat deze patiënten vaak vertellen al gedurende vele jaren regelmatig te hoesten, meestal al tientallen jaren en soms al sinds de jeugd. Ook in de literatuur wordt het bestaan van een „chronische bronchitis” bij het longcarcinoom vermeld (o.a. DOLL en HILL 1952, SWIERENGA 1954, FINKE 1956, 1958, GYURECH-VÁGÓ en SCHERRER 1958). Bovendien vertoonden onze patiënten dikwijls verschijnselen van asthma bronchiale, chronische (eosinofiele) bronchitis en longemfyseem, dus de symptomen van „chronische specifieke respiratoire aandoeningen”. Deze groep aandoeningen duiden wij aan met „CARA” (ROOSENBURG 1961). FLETCHER (1961) noemt deze zelfde groep aandoeningen „chronic non-specific lung diseases.”

Volgens onze opvatting is het zinvol deze CARA-patiënten in één groep te verenigen, omdat zij een aantal fundamentele kenmerken gemeen hebben (Hoofdstuk III).

Hoe frequent CARA en bronchuscarcinoom samengaan is door ROUING (1960) in een voorlopig onderzoek in deze kliniek nagegaan, terwijl hij tevens de frequentie van CARA onder een controlegroep naging. Hij onderzocht 100 patiënten met een bewezen bronchuscarcinoom, 89 mannen en 11 vrouwen, opgenomen tussen november 1953 en november 1955. Van „chronisch hoesten” sprak hij, als de patiënt aangaf minstens 10 jaar lang, hetzij geregeld, hetzij 's morgens bij het opstaan, te hoesten. Als controlegroep nam hij patiënten van de chirurgische kliniek, meestal daar opgenomen vanwege een trauma. De controlegroep kwam met de carcinoomgroep overeen wat betreft leeftijd (5 jaarsgroepen), sekse en woonplaats (stad-platteland). Hij vond hierbij, dat „chronisch hoesten”  $3 \times$  zo vaak

voorkwam bij de bronchuscarcinoomgroep als bij de controlegroep. Verder vond hij bij de chronische hoesters uit beide groepen frequent een aantal andere verschijnselen, die hij beschouwt als symptomen van een chronische eosinofiele bronchitis met allergische constitutie (b.v. recidiverende bronchitiden, piepen op de borst, benauwdheidsaanvallen, pneumonieën in de anamnese, chronische hoest en/of astma in de familie). Het roken van 10 sigaretten per dag of meer vond ook hij  $2 \times$  zo frequent in de carcinoomgroep als in de controlegroep.

Men kan stellen, dat het roken de oorzaak van de chronische hoest is, maar daartegen pleit, dat meer dan de helft van de rokers uit de controlegroep niet aangaf chronisch hoester te zijn. Het is volgens ROUING wel mogelijk, dat roken eerder chronische hoest veroorzaakt, wanneer het bronchiaalslijmvlies sterker dan normaal gevoelig is voor prikkels, zoals bij chronische eosinofiele bronchitis op bodem van een astmatische constitutie het geval is (DE VRIES c.s. 1962). Een nadeel van dit onderzoek is, dat de controlegroep niet aselekt is, daar het ziekenhuispatiënten betreft, en ook dat objectieve gegevens over de controlegroep geheel ontbreken. Bovendien zijn de rookgewoonten in beide groepen verschillend.

ROUING vindt dus aanwijzingen dat „chronische eosinofiele bronchitis” frequent bij het longcarcinoom voorkomt, maar gaat, gezien bovengenoemde verschillen tussen de beide onderzochte groepen, in zijn conclusie niet verder dan dat een nader onderzoek naar de frequentie van „chronische eosinofiele bronchitis” bij bronchuscarcinoompatiënten ingesteld dient te worden.

## B. VRAAGSTELLING EN DOEL VAN HET ONDERZOEK

Wat wij nu willen nagaan is, of er verband bestaat tussen twee ziekten, waarvan de ene het bronchuscarcinoom is en de andere de „chronische specifieke respiratoire aandoeningen” betreft.

Het vaststellen van een verband CARA-longcarcinoom is zowel uit theoretisch als uit praktisch oogpunt van belang.

### *Theoretische aspecten van het verband tussen CARA en longcarcinoom*

Is er inderdaad een positieve correlatie tussen CARA en longcarcinoom, dan is het van belang na te gaan, wat de aard van dit verband is en wat de betekenis hiervan is voor onze inzichten in de etiologie van het longcarcinoom. Theoretisch kan men een aantal mogelijkheden veronderstellen. Hierbij dient men altijd rekening te houden met het roken, speciaal het sigaretten-



roken, dat door talrijke onderzoekers op grond van vele statistische en experimentele onderzoeken in verband wordt gebracht met het bronchuscarcinoom.

- 1 Het chronisch hoesten is het gevolg van het roken, zonder dat er sprake is van een constitutionele basis; het roken veroorzaakt, hetzij rechtstreeks hetzij via de chronische hoest, het longcarcinoom.
- 2 CARA leidt tot meer roken, en het roken geeft een grotere kans op longcarcinoom.
- 3 Rookt een patiënt met een „astmatische constitutie” veel, dan zullen de verschijnselen van de CARA via de hyperreactiviteit van de patiënt gemakkelijker tot uiting komen, en deze CARA-verschijnselen vergroten de kans op het krijgen van een longcarcinoom.
- 4 CARA en roken beïnvloeden elkaar niet, en geven ieder als afzonderlijke factor meer kans op het krijgen van longcarcinoom.
- 5 CARA leidt tot carcinoom en tot roken, of gaat er mee gepaard, zonder dat het roken op zichzelf verband heeft met het longcarcinoom.

Het is niet uitgesloten, dat enkele van deze mogelijkheden naast elkaar bestaan. Zo zouden bijv. roken en CARA elk op zichzelf de kans op het krijgen van longcarcinoom kunnen vergroten, maar zou bovendien veel roken bij een patiënt met een „astmatische” constitutie via de CARA nog eens extra kans kunnen geven op het krijgen van een bronchuscarcinoom. De toename van het aantal bronchuscarcinoompatiënten zou men als men de CARA als etiologische factor bij het longcarcinoom waarschijnlijk kan maken, dan als volgt kunnen zien:

Door de betere levenskansen, in het bijzonder voor de CARA-patiënten, tengevolge van de moderne behandelingswijzen, bereiken deze mensen in een groter percentage dan vroeger de leeftijd waarop het carcinoom zich gaat manifesteren. Dat het roken hierbij een rol blijft spelen, hetzij op zichzelf, hetzij via het verergeren van symptomen als chronische hoest juist bij deze CARA-patiënten, lijkt zeer waarschijnlijk.

#### *Praktische aspecten van het verband tussen CARA en longcarcinoom*

De symptomen van het longcarcinoom kunnen door het tegelijkertijd bestaan van CARA minder gemakkelijk herkend worden; dit kan er de oorzaak van zijn, dat het longcarcinoom pas later ontdekt wordt en de kansen op radicale chirurgische therapie daardoor kleiner worden. De pneumonie t.g.v. de CARA is moeilijk te onderscheiden van de pneumonie bij carcinoom. Ook kan CARA met ernstige longfunctiestoornissen er de oorzaak

van zijn, dat de patiënt op grond hiervan inoperabel is. Bij minder ernstige longfunctiestoornissen is de patiënt soms nog wel te opereren, maar zijn de postoperatieve complicaties ernstiger en zijn de postoperatieve longfuncties dermate slecht, dat de patiënt er ernstig door in zijn activiteiten wordt belemmerd. Het bovenstaande blijft waar, ook als de CARA het gevolg is van roken. Zouden echter roken en CARA zelfstandige grootheden zijn, dan brengt dit voor etiologie en pathogenese en ook voor therapie en preventie verregaande consequenties mee. Wij zullen dan ook aan het vraagstuk van de onafhankelijkheid van de CARA grote aandacht besteden.

### C. KEUZE VAN ONDERZOEKMETHODE

Het zou in theorie mogelijk zijn uit de cijfers over de frequentie van CARA in Nederland (BRUTEL DE LA RIVIÈRE 2,3% in 1932, ORIE c.s. 6,16% in 1955, ZUIDERWEG 6% in 1962) en de frequentie van het bronchuscarcinoom (MEIN-SMA 1963: bij mannen 42 per 100.000 over de jaren 1956 — 1960) de theoretische frequentie na te gaan van het samengaan van beide als ze elkaar niet zouden beïnvloeden. Het zo gevonden getal zouden we dan met de werkelijke frequentie in een bepaalde bevolkingsgroep kunnen vergelijken.

Hierbij doen zich echter grote moeilijkheden voor, en men krijgt zo geen inzicht in de rol van het roken in het geheel. Het longcarcinoom is bovendien sterk aan leeftijd en sekse gebonden. Ook de CARA wisselt in frequentie met leeftijd en sekse. Gezien de toch geringe frequentie van het bronchuscarcinoom onder de bevolking als geheel zou men bovendien zeer grote bevolkingsgroepen moeten onderzoeken.

Beter lijkt het mogelijk dit probleem te benaderen door uit te gaan van een ononderbroken reeks bronchuscarcinoompatiënten in de kliniek en adequate controlegroepen samen te stellen op zodanige wijze, dat het mogelijk wordt op bovengenoemde vragen een antwoord te krijgen.

Hoe wij dit onderzoek opgezet hebben en welke exacte begrippen, definities en criteria wij hierbij gebruikt hebben, zal later worden besproken (Hoofdstuk III).

Allereerst echter zullen wij nu aan de hand van een kort overzicht uit de literatuur een inzicht trachten te krijgen in wat er reeds over de etiologie van het bronchuscarcinoom bekend is.

## HOOFDSTUK II

### **Kort literatuuroverzicht over de etiologie van het bronchuscarcinoom**

#### A. INLEIDING

Het is niet de bedoeling om de hele, buitengewoon uitgebreide literatuur, die er over het longcarcinoom bestaat, te bespreken. We zullen slechts trachten een korte samenvatting van de belangrijkste punten te geven.

##### 1. *Historie*

Volgens SWIERENGA (1954) zou het eerste geval van bronchuscarcinoom omstreeks 1700 door Agricola beschreven zijn. MÜLLY (1956) vermeldt, dat de oudste klinische en autopsische beschrijving van een longcarcinoom, die van VAN SWIETEN (1700—1772) is, in zijn „commentaria in Hermanni Boerhaave Aphorismos.”

RIGDON en KIRCHOW (1961) vermelden in hun overzicht, dat de interesse in het longcarcinoom begon in Frankrijk met een publikatie van BAYLE in 1810, die 3 gevallen beschreef en voor het eerst de „phtisie cancéreuse” anatomisch en klinisch van andere longziekten onderscheidde. STOKES (1837) geeft een beschrijving van een aantal symptomen bij het longcarcinoom o.a. het vena cava superior syndroom („Kraag van Stokes”). Pepper schreef in 1850 volgens RIGDON en KIRCHOW, dat longcarcinoom tot die tijd als een medische curiositeit werd beschouwd, niet te beïnvloeden door medicijnen en te zeldzaam om van veel praktisch belang te zijn. Hij stelt echter, dat er gegronde redenen zijn om aan te nemen, dat de ziekte vaker voorkomt dan meestal aangenomen wordt, en dat de grote meerderheid der gevallen niet ontdekt wordt tengevolge van de moeilijkheid om tot een juiste diagnose te komen.

Daarna worden steeds meer gevallen in de literatuur vermeld. PÄSSLER vermeldt in 1896 74 gevallen. BOECKER schatte, dat in 1910 ongeveer 100 gevallen konden worden gevonden; ADLER verzamelde echter in 1912 al 374 ge-

vallen van longcarcinoom en 94 gevallen van longsarcoom volgens het overzicht van RIGDON en KIRCHOW.

Het stellen van de juiste diagnose was aanvankelijk bijzonder moeilijk. SWEANY (1934) concludeert, dat in het begin van deze eeuw een correcte klinische diagnose slechts in 5% van de gevallen gesteld werd, terwijl 95% pas bij autopsie werd ontdekt.

PROBST vond in 1927, dat klinisch een juiste diagnose gesteld was bij 36,9% van 65 gevallen, die hij bestudeerde, en dit ondanks systematisch röntgen-onderzoek. RIGDON en KIRCHOW menen, dat in goede klinieken omstreeks 1930 ongeveer 50% van de longcarcinoomgevallen correct klinisch als zodanig gediagnostiseerd werden.

## 2. Frequentie

Deze diagnostische problemen zijn zeer belangrijk, als men tracht na te gaan, hoe hoog de frequentie van het longcarcinoom in het begin van deze eeuw was.

Officiële opgaven van doodsoorzaken zijn vermoedelijk voor een groot deel onbetrouwbaar. Bovendien bevat de internationale lijst van doodsoorzaken vóór 1930 geen afzonderlijke categorie bronchuscarcinoom, zelfs geen aparte groep voor tumoren van de tractus respiratorius als geheel. Tot die tijd werd het bronchuscarcinoom samen geregistreerd met kanker van vele andere organen.

Toch onderschrijft men meestal in de literatuur de mening, dat het longcarcinoom progressief is toegenomen sinds 1810. PÄSSLER verzamelde in Breslau (1896) 16 longcarcinomen op 1000 obducties bij maligne tumoren (1,6%). PROBST (1927) verzamelde 24 statistische studies uit Europese landen en kreeg zo 88.750 autopsieën tussen 1900 en 1925. Hierbij waren 4,3% van alle carcinomen bronchuscarcinomen. Hij dacht dat de toename vooral relatief was, tengevolge van een meer accurate diagnostiek en het ouder worden van de bevolking; zo ook HOMANN (1929), SWEANY (1934), JAFFÉ (1935), FRISSEL en KNOX (1937), MACKLIN (1942), MC. EWEN (1948), FRIED (1948). Verreweg de meeste onderzoekers echter menen daarnaast een reële toename te moeten aannemen (o.a. WAHL 1927, SIMPSON 1929, FERRARI 1933, CRAVER 1935, ROSAHN 1940, MENNE en ANDERSON 1941, OCHSNER en DE BAKEY 1941, WEGELIN 1942, WALLACE en JACKSON 1943, MANDELL 1947, GRAHAM 1951, SCHÄRER 1951, KORTEWEG 1951, MC. CONNELL c.s. 1952, DEELMAN 1952, DOLL 1953, BRESLOW c.s. 1954, CUTLER 1955, GILLIAM 1955.)

FERRARI vond, dat vóór 1910 in Triëst longcarcinoom de achtste plaats innam onder de maligne tumoren, in de periode van 1911 tot 1920 de vierde plaats en van 1921 tot 1926 de tweede plaats. DOLL (1953) gelooft aan een reële toename o.a. op de volgende gronden:

- a De mortaliteit aan longcarcinoom stijgt ook in recente jaren nog ondanks de algemene aandacht, die deze ziekte nu al vele jaren geniet.
- b Als er geen reële toename is, zou vroeger 95% van het totale aantal gevallen fout geregistreerd zijn.
- c In goede ziekenhuizen, waar meer dan 90% van de sterfgevallen wordt geobserveerd, stijgt eveneens het aantal longcarcinomen, zowel t.o.v. het totale aantal carcinomen als t.o.v. het totale aantal obducties.
- d Het verschil in voorkomen bij de beide seksen, dat nog steeds groter wordt, pleit voor een reële toename.
- e De leeftijdscurve is anders dan bij andere carcinoomvormen bij de man.
- f De verhouding stad-platteland blijft gelijk.
- g De mortaliteit onder artsen, een bevolkingsgroep met zeer goede diagnostische mogelijkheden, is gelijk aan die onder de hele bevolking.

DORN (1954) en MC. KENZIE (1956) vonden, dat op de vraag, of de toename althans ten dele reël is, geen rechtstreeks op feiten gebaseerd antwoord gegeven kan worden.

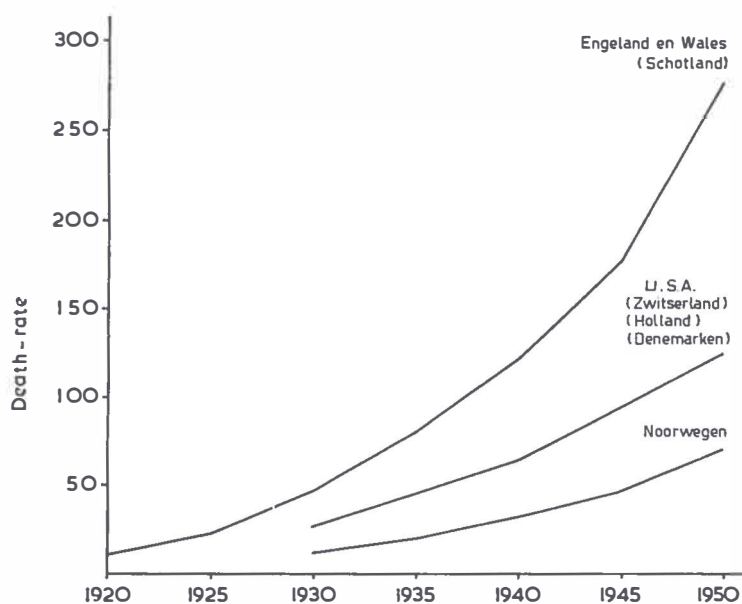
In Nederland is KORTEWEG (1958) van mening, dat de toename bij vrouwen grotendeels op betere diagnostiek en stijging van de gemiddelde leeftijd berust, maar bij mannen reël is.

In ieder geval is in 1960 volgens RIGDON en KIRCHOW longcarcinoom het meest frequent van alle carcinomen bij de man. Bovengenoemde argumenten van DOLL pleiten er wel voor, dat althans een deel van de toename reël is, vooral het sterk gestegen aantal longcarcinomen op het totale aantal carcinomen en het sterk toegenomen verschil in voorkomen bij mannen en vrouwen. Immers de verbetering van de diagnostiek en het ouder worden van de bevolking gelden voor beide seksen.

Volgens DORN (1953) is de snelheid van de mortaliteitstoename nu minder groot. Volgens hem was de snelheid van de mortaliteitstoename bij mannen tussen 1940 en 1950 slechts de helft van die tussen 1930 en 1940.

### 3. Leeftijd

Wat betreft de leeftijdsverdeling geeft men over het algemeen een piek aan tussen het 50e en het 60e levensjaar.



GRAFIEK 1

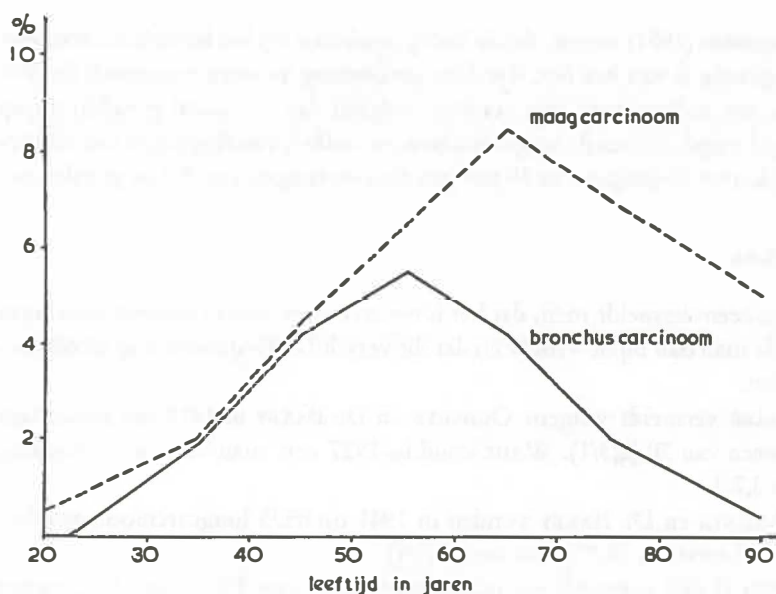
Longcarcinoom „death-rate” in verschillende landen van 1920—1950. De landen tussen haakjes stemmen ongeveer overeen met het land waar ze bij staan. Naar DOLL (1953).

Het volgende schema troffen wij aan in het Handbuch der Inneren Medizin van KARL MÜLLY.

TABEL 1. Leeftijd en bronchuscarcinoom

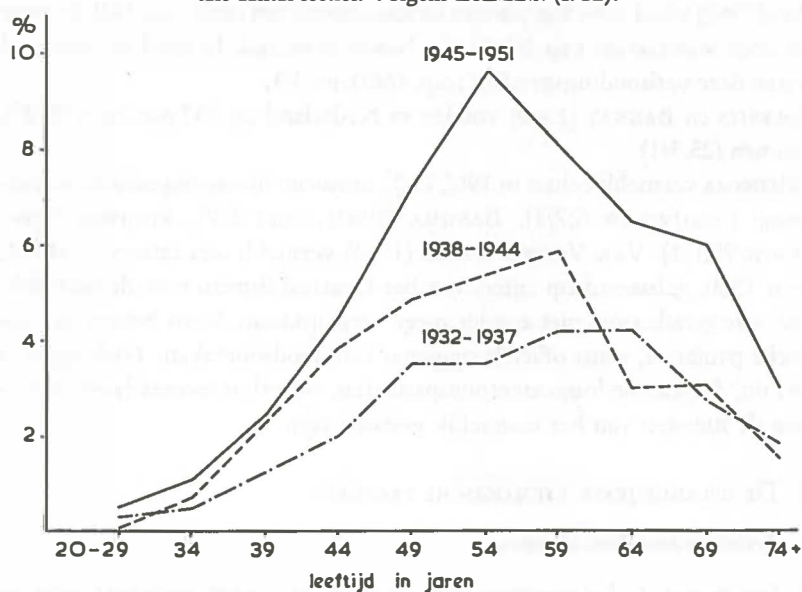
Leeftijd	Ochsner en De Bakey 1941	Björk 1947 chir.	Fried 1948 path. anat.	Wiklund 1951 chir.	Probst en Kreis, 1954 path. anat.
30—39		10,4%	6,2%	5,0%	2,5%
40—49	25,4%	25,6%	16,6%	29,0%	16,8%
50—59	34,1%	39,2%	34,5%	47,1%	24,1%
60—69	20,0%	20,6%	31,3%	18,5%	30,5%

In de pathologisch-anatomische statistieken ligt de leeftijd hoger dan in de chirurgische, daar oudere mensen vaak niet meer aan chirurgie toekomen. Volgens ZYLMANN (1952) vindt men de meeste longcarcinoomgevallen tussen het 50e en het 60e jaar, en ligt bij het maagcarcinoom het maximum volle 10 jaar later (zie grafiek 2). Ook bij WEBER en NOLL ziet men deze piek bij het longcarcinoom tussen het 50e en het 60e jaar (zie grafiek 3).



GRAFIEK 2

Maagcarcinoom (---) en bronchuscarcinoom (—) bij mannen in procenten van het totale aantal secties. Volgens ZYLMANN (1952).



GRAFIEK 3

Bronchuscarcinoom in procenten van secties bij personen boven 20 jaar in verschillende perioden. Volgens WEBER en NOLL naar KAHLAU (1954).

KORTEWEG (1951) meent, dat de leeftijdsopbouw bij het bronchuscarcinoom het gevolg is van het feit, dat deze aandoening zo sterk toeneemt. Er ontstaat een andere curve met continue stijging van het aantal gevallen tot op hoge leeftijd, als men de longcarcinoommortaliteit van 80-jarigen van nu vergelijkt met 70-jarigen van 10 jaar geleden, 60-jarigen van 20 jaar geleden etc.

#### 4. *Sekse*

Algemeen vermeldt men, dat het longcarcinoom meer frequent voorkomt bij de man dan bij de vrouw en dat dit verschil in frequentie nog steeds toeneemt.

ADLER vermeldt volgens OCHSNER en DE BAKEY in 1912 een percentage mannen van 70 (2,3/1). WAHL vond in 1927 een man/vrouw verhouding van 3,7/1.

OCHSNER en DE BAKEY vonden in 1941 op 8575 longcarcinoomgevallen uit de literatuur 78,9% mannen (3,7/1).

DOLL (1953) vermeldt een man/vrouw ratio van 5,2/1 van de „register general” over 1950. In klinische series vond hij echter een ratio van 7,3/1 tot 12,6/1. In het begin van deze eeuw zou dit 1,3/1 zijn geweest. KREYBERG (1962) vond voor het plaveiselcelcarcinoom een ratio van 51/1 en voor het adenocarcinoom van 2/1 in een Noors materiaal. In een Fins materiaal waren deze verhoudingsgetallen resp. 166/1 en 3/1.

GERRITS en BAGNAY (1960) vonden in Nederland op 547 patiënten 96,2% mannen (25,3/1).

MEINSMA vermeldt echter in 1962 13 % vrouwen in een ongeselecteerd materiaal (man/vrouw 6,7/1). BANGMA (1963) vond 3,4% vrouwen (man/vrouw 28,1/1). VAN VOORST VADER (1963) vermeldt een ratio van 14,5/1, voor 1960, gebaseerd op cijfers van het Centraal Bureau voor de Statistiek.

Al deze getallen zijn niet zonder meer vergelijkbaar. Soms betreft het klinische patiënten, soms officiële opgaven van doodsoorzaken. Toch blijkt er wel uit, dat van de longcarcinoompatiënten, vooral in recente jaren, verreweg de meesten van het mannelijk geslacht zijn.

### B. DE BELANGRIJKSTE ETIOLOGISCHE FACTOREN

#### 1. *Roken en bronchuscarcinoom*

Roken is wel de belangrijkste van de in de literatuur vermelde exogene etiologische factoren. Wij zullen slechts enkele studies bespreken, daar over dit onderwerp een zeer omvangrijke literatuur bestaat en het slechts de be-



doeling is een kort overzicht van de bekende feiten te geven. Wij verwijzen verder naar de samenvattingen van KORTEWEG (1958), CORNFELD c.s. (1959), WYNDER en DAY (1961) en naar het pas verschenen rapport „Smoking and Health” van het U.S. Department of Health, Education and Welfare (1964).

#### a. Statistisch-epidemiologische onderzoeken

Deze geven in overgrote meerderheid een positieve associatie te zien tussen het roken, en wel speciaal het sigaretten roken, en het bronchuscarcinoom. Ze zijn te verdelen in een aantal zgn. „prospectieve” studies en zeer veel „retrospectieve” studies.

### I. DE PROSPECTIEVE STUDIES

Bij een prospectieve studie onderzoekt men de rookgewoontes van grote groepen personen en gaat vervolgens na, bij wie van hen zich in de eerstvolgende jaren een bepaalde ziekte voordoet, in dit geval het bronchuscarcinoom.

#### 1. R. Doll en A. Bradford Hill, Engeland, (1954, 1956).

Zij stuurden aan de artsen in het Verenigd Koninkrijk een eenvoudige vragenlijst, die omvatte:

Naam, adres en leeftijd.

De rookgewoontes op het moment van het beantwoorden van de vragenlijst en voor ex-rokers op het moment, dat ze met roken ophielden nl.: de hoeveelheid tabak, die men per dag rookte en in welke vorm (sigaretten of pijp); de leeftijd, waarop men met roken was begonnen.

Degenen, die nooit gedurende 1 jaar 1 sigaret dd. of het equivalent in pijp-tabak gerookt hadden, werden niet-rokers genoemd. Van het opnemen van gegevens over vroegere rookgewoontes werd afgezien, omdat:

- a deze gegevens vermoedelijk onbetrouwbaar zouden zijn;
- b in een eerder verricht retrospectief onderzoek van dezelfde schrijvers werd aangetoond dat de recent gerookte hoeveelheid tabak een ongeveer even sterke associatie met het longcarcinoom toonde als de hele voorgeschiedenis over vele jaren. Dit laatste zou theoretisch meer relevant zijn, maar kan minder accuraat worden opgegeven.

Vervolgens verdeelden ze de artsen in groepen op grond van: leeftijd, hoeveelheid gerookte tabak, roken van sigaretten of pijp en het feit of ze steeds hadden doorgerookt of met roken opgehouden waren. Daarna gingen ze

in de eerstvolgende jaren na welke artsen stierven en wat de doodsoorzaak in ieder geval was met zoveel mogelijk bijzonderheden hierover.

Een voorlopig rapport over de resultaten van het onderzoek verscheen in 1954 en een eindrapport in 1956.

Er werden 59.600 vragenlijsten verstuurd, waarop 40701 bruikbare antwoorden werden ontvangen (68%); 24389 hiervan betroffen mannen van 35 jaar en ouder. Het rapport beperkt zich in hoofdzaak tot deze laatsten.

Het follow-up-onderzoek strekte zich uit tot 31 maart 1956, en liep over 4 jaar en 5 maanden.

### *Resultaten*

In 53 maanden waren er 1714 sterfgevallen bij mannen van 35 jaar en ouder. Hierbij waren 84 mannen met longcarcinoom.

In 79 gevallen was er autopsie, operatie, radiologisch onderzoek of bronchoscopie verricht en in 7 gevallen was de diagnose alleen op klinische gronden gesteld.

DOLL en HILL berekenden op leeftijd gestandaardiseerde mortaliteitspercentages voor alle doodsoorzaken samen en voor bepaalde ziekten in diverse rookcategorieën, nl.: niet-rokers; 1—15 gram dd.; 15—25 gram dd.;  $\geq$  25 gram dd. Deze percentages werden vergeleken met die onder de totale mannelijke bevolking van 35 jaar en ouder in het Verenigd Koninkrijk als standaardbevolking.

De hoogste totale mortaliteit kwam voor bij mannen, die 25 gram dd. of meer rookten, nl. 18,84 per 1000; bij niet-rokers was deze mortaliteit 13,25 per 1000 en de waarden van lichte rokers en matige lagen hiertussen. De mortaliteit aan bronchuscarcinoom toonde een opmerkelijke en gestage stijging met de gerookte hoeveelheid tabak, nl. van 0,07 per 1000 bij niet-rokers tot 1,66 per 1000 bij de groep zware rokers. Dit is een stijging tot het 20-voudige. Deze toename van de kans op het krijgen van longcarcinoom met de gerookte hoeveelheid tabak gold voor elke leeftijdsgroep. De mortaliteit aan andere respiratoire aandoeningen (longtuberculose, chronische bronchitis), coronairtrombose en maagzweer steeg ook met het roken, maar veel minder sterk dan bij het longcarcinoom. Het verband met coronairaandoeningen was minder duidelijk dan door HAMMOND en HORN in Amerika werd gevonden.

Wat betreft het roken van sigaretten of pijp vonden DOLL en HILL, dat het roken van sigaretten meer gevaar opleverde voor het krijgen van longcarcinoom dan pijproken als men de hoeveelheid tabak gelijk houdt; het verschil was sterk significant ( $p < 0,001$ ).

### *Effect van het staken van het roken*

Alleen bij het longcarcinoom vonden DOLL en HILL een regelmatige en significante reductie in de mortaliteit naar mate de periode, waarin niet meer gerookt werd, langer was. De mortaliteit aan longcarcinoom onder degenen, die waren blijven roken, was 3 maal zo hoog als onder degenen, die langer dan 10 jaar voor het onderzoek met roken waren opgehouden, en 1,7 maal zo hoog als bij hen, die binnen de laatste 10 jaar voor het onderzoek het roken staakten.

De mortaliteitscijfers in de diverse rookcategorieën, zoals DOLL en HILL die voor het longcarcinoom opgaven, vermelden wij in onderstaande tabel.

TABEL 2. Longcarcinoommortaliteit en roken. (DOLL en HILL, 1956).

aantal gerookte sigaretten	mortaliteit aan longcarcinoom per 1000 mannen van 35 jaar en ouder	alle rookwijzen samen in grammen tabak	mortaliteit aan longcarcinoom per 1000 mannen van 35 jaar en ouder
niet-rokers	0,07	niet rokers	0,07
1—14 per dag	0,95	1—14 g. per dag	0,47
15—24 per dag	1,67	15—24 g. per dag	0,86
25 of meer per dag	2,76	25 of meer g. per dag	1,66

Het gevonden verband met het roken gold alleen voor het plaveiselcelcarcinoom. Er waren slechts 3 adenocarcinomen in hun materiaal en dit kleine aantal liet geen gevolgtrekkingen toe.

In de latere jaren van het onderzoek was de mortaliteit hoger dan in de eerste jaren, toen de totale mortaliteit erg laag lag, evenals bij HAMMOND en HORN in Amerika het geval was. Dit komt vermoedelijk, doordat artsen die al ziek waren, de vragenlijsten niet invulden; op den duur gaat deze selectiefactor minder zwaar wegen.

Er is gesuggereerd, zeggen DOLL en HILL, dat roken geen kanker verwekt bij mensen die niet toch al van nature tot het krijgen van carcinoom gepredisponeerd zijn. Het roken zou dan alleen de *localisatie* van de tumor bepalen. Dit komt overeen met de theorie van CRAMER (1934), dat de kanker gevoeligheid hereditair bepaald is, en dat omgevingsfactoren alleen bepalen, welke weefsels reageren. Volgens deze theorie zou dan het totale aantal carci-

noomgevallen in een bepaalde populatie een vast getal zijn, niet te beïnvloeden door verandering van de prikkel.\*

Volgens DOLL en HILL is dit onjuist. CASE vond in 1954 onder arbeiders in bepaalde chemische fabrieken veel blaascarcinoom. De blaascarcinoom-mortaliteit onder hen was 2 maal zo groot als de te verwachten totale carcinoom-mortaliteit van alle carcinoomvormen samen. Bovendien was er *geen* reductie van het aantal andere carcinoomvormen.

Volgens DOLL gaat ook het hoge aantal longcarcinomen onder asbestwerkers niet gepaard met een reductie van het aantal carcinomen in andere organen.

In deze prospectieve studie van DOLL en HILL gaat het grote aantal longcarcinomen onder zware rokers evenmin gepaard met een daling van het aantal carcinomen in andere organen.

CASE en LEA vonden onder gepensioneerden uit de 1e wereldoorlog met bronchitis veel longcarcinoom, maar geen kleiner aantal carcinomen elders.

DOLL en HILL geloven niet, dat een constitutionele factor zowel tot roken als tot longcarcinoom kan leiden. Ook zijn ze van mening, dat een dergelijke factor de stijging van het aantal longcarcinoomgevallen in de laatste decennia niet kan verklaren.

Het roken is volgens deze schrijvers een aanzienlijk belangrijker factor in de etiologie van het longcarcinoom dan de luchtverontreiniging. Terwijl zwaar roken namelijk een 20-voudig risico op het krijgen van longcarcinoom geeft, is het verschil in risico tussen Groot Londen en landelijke districten slechts een factor 2.

Tot slot volgen enkele conclusies, die DOLL en HILL uit hun prospectieve studie trekken.

- a Er is een opmerkelijke en regelmatige stijging van de longcarcinoom-mortaliteit met de toename van de gerookte hoeveelheid tabak.
- b Deze stijging geldt bij mannen van 35 jaar en ouder voor elke leeftijdsgroep.
- c De mortaliteit aan longcarcinoom is significant hoger bij sigarettenrokers dan bij pijprokers, bij elke gerookte hoeveelheid tabak.

\* PLAIR c.s. (1963) vonden onder plm. 600 neoplasmata (waarvan 187 longcarcinomen) wel een ongeveer 4 maal hoger risico voor longcarcinoom, maar daarentegen een lager aantal carcinomen met andere localisaties bij rokers dan bij niet-rokers. Het longcarcinoom kwam gemiddeld op iets jongere leeftijd voor dan de andere carcinoomvormen. Zij concluderen daaruit, dat het totaal aantal carcinomen onder rokers en niet-rokers niet veel verschilt, maar dat het sigarettenroken de localisatie in de longen bevordert.

- d Ex-rokers tonen een reductie van de longcarcinoommortaliteit t.o.v. degenen, die steeds bleven roken.
- e De associatie van het longcarcinoom met het roken is bij de histologisch bewezen gevallen minstens even groot als bij de minder zeker vastgestelde gevallen.
- f Andere carcinoomvormen tonen geen verband met roken, uitgezonderd mogelijk de carcinomen van de bovenste luchtwegen en het bovenste deel van de tractus digestivus. De getallen zijn echter te klein voor het trekken van definitieve conclusies.
- g Chronische bronchitis toont een significant verband met het roken. De conclusies zijn geheel in overeenstemming met hun bevindingen bij retrospectief onderzoek.

## 2. E. C. Hammond en D. Horn, U.S.A. (1954, 1958)

Zij onderzochten blanke mannen van 50—69 jaar uit 394 verschillende „counties”, die grotere en kleinere steden en plattelandsgemeenten omvatten. Elke medewerker (22.000!) moest 5, 10 of meer blanke mannen uit bovengenoemde leeftijdsgroep een vragenlijst laten invullen. Over deze mensen werd vervolgens jaarlijks verslag uitgebracht, d.w.z. alle sterfgevallen werden gerapporteerd. Van januari 1952 tot mei 1952 werden de vragenlijsten ingevuld en de follow-up werd begonnen in november 1952 en voortgezet tot november 1955. In deze periode bleken uiteindelijk 187.783 mannen gecontroleerd te zijn. Hiervan stierven er tijdens het onderzoek 11.870. Onder hen waren 7.316 regelmatige sigarettenrokers, 2.655 meer dan het te verwachten aantal, als men dit berekent naar de mortaliteit onder de niet-rokers. Er waren 4.406 sterfgevallen onder hen, die alleen sigaretten rookten en geen andere vormen van tabak, 1.783 meer dan te verwachten was op basis van de mortaliteit onder niet-rokers.

Het hele materiaal werd als volgt in diverse rookcategorieën verdeeld:

- a nooit gerookt (geen 10 pakjes sigaretten in hun leven)
- b af en toe gerookt, echter niet regelmatig
- c alleen sigaren
- d alleen pijp
- e sigaren en pijp
- f alleen sigaretten, onderverdeeld in:  $\frac{1}{2}$  pakje dd.,  $\frac{1}{2}$ —1 pakje dd., 1—2 pakjes dd., 2 of meer pakjes dd.
- g sigaretten en sigaren
- h sigaretten en pijp
- i sigaretten, sigaren en pijp.

De mortaliteit werd nagegaan in elke rookcategorie en in elke 5-jaars leeftijdsgroep. Het meest opvallende resultaat was, dat de totale mortaliteit bij regelmatige sigarettenrokers t.o.v. niet-rokers hoog was en dat in elke leeftijdsgroep de hoogste mortaliteit werd gevonden bij de zwaarste rokers. In hun materiaal kwamen 2.249 carcinoompatiënten voor, waarvan 1.780 microscopisch bewezen gevallen (= 79%).

Zowel voor de groep in zijn geheel, als voor de microscopisch bewezen gevallen geldt:

- a op elke leeftijd is er een hogere mortaliteit onder sigarettenrokers dan onder niet-rokers;
- b de mortaliteit stijgt met het aantal per dag gerookte sigaretten;
- c de mortaliteit van pijp- en sigarenrokers ligt hoger dan onder de niet-rokers, echter belangrijk lager dan onder de sigarettenrokers.

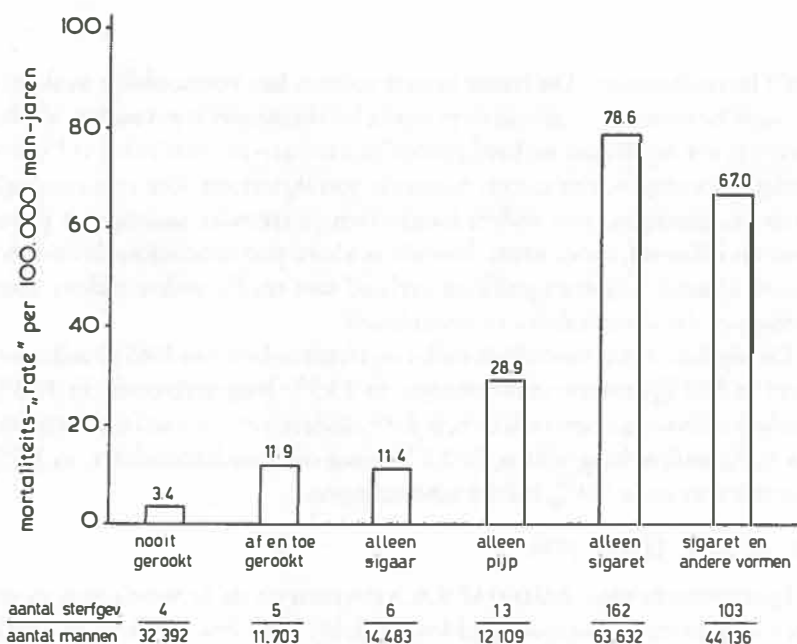
Aan primair bronchuscarcinoom waren 448 personen gestorven. Hieronder waren 32 adenocarcinomen en 309 microscopisch bewezen gevallen van andere types. Het adenocarcinoom zou minder met het roken verbonden zijn dan andere histologische types. Dit komt ook in hun materiaal tot uiting, hoewel toch ook het adenocarcinoom een significante associatie met het roken toont.

Echter de mortaliteits „ratio” voor de microscopisch bewezen gevallen van bronchuscarcinoom, uitgezonderd het adenocarcinoom, is 31,00 en voor het adenocarcinoom 4,33. Deze ratio wordt berekend door de in werkelijkheid gevonden mortaliteit per 100.000 mensen per jaar te vergelijken met het aantal dat men zou verwachten als de totale mortaliteit gelijk was aan die onder de niet-rokers (de mortaliteit zoals die voorkomt bij niet-rokers wordt daarbij op 1,00 gesteld; zie grafiek 4).

Het staken van het roken maakt de kans op het krijgen van een longcarcinoom weer kleiner. Hierbij is zowel het aantal jaren waarin gerookt werd alsook de gerookte hoeveelheid per dag van belang, evenals trouwens bij degenen, die doorgingen met roken (zie grafiek 5).

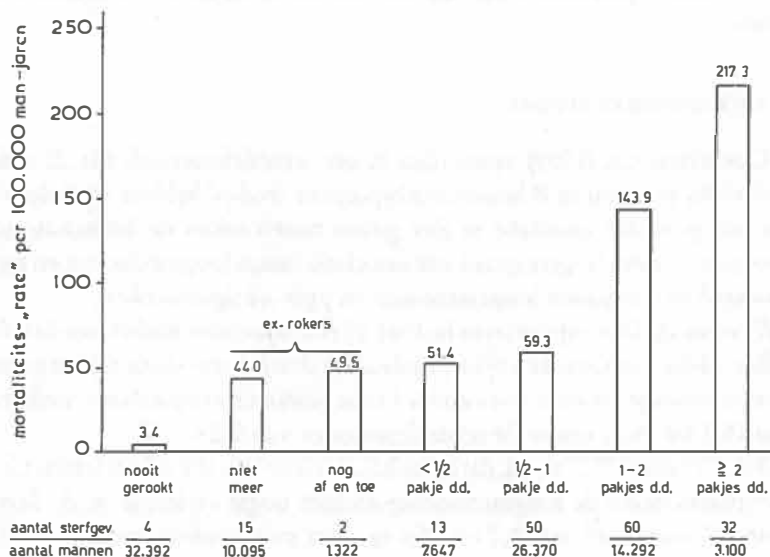
Er is dus een regelmatige stijging van de longcarcinoommortaliteit met het aantal per dag gerookte sigaretten, en de longcarcinoommortaliteit bij roken van 2 pakjes sigaretten per dag of meer (217,3/100.000 per jaar) is zelfs hoger dan de sterfte aan alle vormen van carcinoom samen bij niet-rokers uit hun leeftijdsgroep van 50—69 jaar (177,4/100.000 per jaar).

Ook vonden zij een sterk positieve associatie van het roken (zowel sigaretten als sigaren en pijp) met carcinoom van de bovenste luchtwegen en het bovenste deel van de tractus digestivus (lip, tong, mond, pharynx, larynx, oesophagus), verder een significant verband met blaas- en prostaatcarcinoom en



GRAFIEK 4

Op leeftijd gestandaardiseerde mortaliteit van bewezen longcarcinoomgevallen, uitgezonderd het adenocarcinoom. Naar HAMMOND en HORN (1958).



GRAFIEK 5

Als grafiek 4, geassocieerd volgens de ten tijde van het onderzoek gerookte hoeveelheid sigaretten (alleen de zuivere sigarettenrokers). Naar HAMMOND en HORN (1958).



met levercarcinoom. Dit laatste betreft volgens hen vermoedelijk vaak metastatische tumoren, waarvan de primaire localisatie niet is gevonden. Verder werd er een significant verband gevonden met hart- en vaatziekten *namelijk* coronaire aandoeningen, een matige associatie van sigarettenroken met cerebrale vaat-aandoeningen, met andere longziekten (waaronder samengevat pneumonie, influenza, t.b.c., astma, bronchitis, abces, pneumoconiose, bronchiëctasie), alsmede nog een significant verband met enkele andere ziektes, zoals maag- en duodenumulcera en levercirrose.

De algehele extra mortaliteit onder sigarettenrokers van 2665 gevallen betrof in 52,1% coronaire aandoeningen, in 13,5% longcarcinoom, in 13,5% andere carcinoomvormen samen, in 5,8% andere hart- en vaat-aandoeningen, in 5,6% andere longziekten, in 2,8% maag- en duodenumulcera, in 1,5% levercirrose en in 0,4% andere aandoeningen.

### 3. H. Dorn, U.S.A. 1954

Hij onderzocht plm. 200.000 U.S.A. veteranen uit de 1e wereldoorlog, die een levensverzekeringspolis hadden. Ook hij vond een positieve associatie tussen het bronchuscarcinoom en het roken. Bij regelmatige sigarettenrokers kwam 10 maal zo vaak longcarcinoom voor als bij niet-rokers. De conclusies kwamen overeen met die van DOLL en HILL, en die van HAMMOND en HORN.

## II. RETROSPECTIEVE STUDIES

J. CORNFIELD c.s. (1959) vermelden in een overzichtsartikel, dat 21 onafhankelijke groepen in 8 landen retrospectieve studies hebben verricht, die alle een positieve associatie te zien geven tussen roken en bronchuscarcinoom en wel een hogere graad van associatie tussen longcarcinoom en sigarettenroken dan tussen longcarcinoom en pijp- of sigarenroken.

WYNDER en DAY rapporteren in 1961 25 retrospectieve studies (ten dele dezelfde als die van CORNFIELD) in 9 landen, die dezelfde associatie te zien gaven. Het percentage zware rokers onder bronchuscarcinoompatiënten varieerde van 18,3 tot 86,4, onder de controlepersonen van 9,2 tot 57.

Ook CUTLER (1955) vond, dat het relatieve risico van alle rokers samen t.o.v. niet-rokers onder de longcarcinoompatiënten nogal varieerde in de literatuur, (14 studies) nl. van 1,2 tot 36,4 en voor zware rokers van 1,9 tot 79,0. Verder liep volgens hem het percentage niet-rokers onder de longcarcinoompatiënten uiteen van 0,5 tot 14,6 en onder de controlepersonen van 4,5 tot 31. Er zijn dus wel grote verschillen in de uitkomsten van de diverse



studies. Deze alle te bespreken is onuitvoerbaar en ook niet gewenst. We zullen ons tot enkele beperken.

DOLL en HILL gingen in 1950 in Londen na, of roken een factor kan zijn bij het ontstaan van longcarcinoom. In 1952 breidden ze het onderzoek tot buiten Londen uit. Zij vergeleken een groep longcarcinoompatiënten uit diverse ziekenhuizen met een groep patiënten zonder carcinoom als controlepersonen en met nog een 2e controlegroep bestaande uit patiënten met maag- en coloncarcinoom.

De longcarcinoompatiënten en de controlepersonen werden „gematcht” op leeftijd (5 jaarsgroepen), sekse en ziekenhuis van herkomst. Later lieten ze de controlegroep met maag- en coloncarcinoom vervallen, omdat deze groep gelijke rookgewoontes had als de niet-carcinoom groep. Andere vormen van carcinoom werden derhalve in de controlegroep toegestaan, met uitzondering van lip- tong- pharynx- en larynxcarcinoom.

Tussen 1948 en 1952 werden op deze wijze 1465 „gepaarde” longcarcinoompatiënten en controlepersonen onderzocht en hierop baseerden zij hun conclusies. Van de diagnoses was 70% pathologisch-anatomisch bewezen. De sociale status van de longcarcinoompatiënten en de controlepersonen bleek geen significante verschillen te tonen; er woonden wat minder longcarcinoompatiënten in Groot Londen dan controlepersonen. De rookgewoontes van 50 patiënten werden later opnieuw opgenomen en de antwoorden, die men de 1e en de 2e maal gaf, stemden over het algemeen goed overeen. Als maatstaf voor het roken namen zij de hoeveelheid, die men rookte voor het optreden van de laatste ziekte.

Bij de mannen met longcarcinoom waren 0,5% niet-rokers, tegen 4,5% bij de controles. Onder de vrouwen met longcarcinoom rookten 37% niet, tegen 54,6% van de controles. Van de mannen met longcarcinoom rookte 25% 25 sigaretten per dag of meer, bij de controles 13,4%; voor vrouwen luiden de overeenkomstige percentages resp. 11,1 en 0,9.

Naast de recent gerookte hoeveelheid tabak gingen ze ook na de maximale hoeveelheid, die ooit gerookt werd, de totale in het leven gerookte hoeveelheid, en de gemiddelde hoeveelheid die in de laatste 10 jaar per dag werd gerookt.

Het grootste verschil in de gerookte hoeveelheid tabak tussen de carcinoomgroep en de controlegroep vonden DOLL en HILL als ze uitgingen van de hoeveelheid, die gemiddeld in de laatste 10 jaar werd gerookt.

Inhaleren gaf geen verband met longcarcinoom te zien.

Er waren onder de longcarcinoompatiënten minder zuivere pijprokers en meer zuivere sigarettenrokers dan onder de controles.

Pruimen en snuiven van tabak leken in dit onderzoek het optreden van longcarcinoom niet te bevorderen.

Ze vonden geen statistisch significante verschillen tussen de associatie van de diverse histologische types afzonderlijk en het roken, maar de getallen waren niet groot genoeg voor definitieve conclusies op dit punt.

Er waren geen significante verschillen in gerookte hoeveelheid tabak tussen personen met centraal gelocaliseerde (90,4%) en die met perifeer gelocaliseerde tumoren (9,6%).

Als men de rookgewoontes van de niet-longcarcinoompatiënten als representatief voor Groot Londen neemt, en die van de longcarcinoompatiënten als representatief voor alle longcarcinoompatiënten in Groot Londen, dan blijkt de mortaliteit aan longcarcinoom vrijwel recht evenredig te stijgen met de gerookte hoeveelheid tabak. Dit geldt vooral voor sigarettenrokers, voor pijpokers in mindere mate. Bij personen van 45—64 jaar vonden zij bij niet-rokers vrijwel geen mortaliteit aan longcarcinoom, bij zware rokers 3—5 per 1000 per jaar.

Bij de longcarcinoompatiënten waren niet meer personen, die veel in aanraking kwamen met uitlaatgassen van auto's of stof van wegenbouw dan onder de controlepersonen.

Wel vonden ze onder de longcarcinoompatiënten meer mensen met longontsteking en chronische bronchitis in de anamnese dan bij de controlepersonen; het percentage lag evenwel niet hoog (17%). Patiënten, die voor een longcarcinoom werden opgenomen en later aan een andere longziekte bleken te lijden, hadden even vaak een positieve respiratoire anamnese. DOLL en HILL veronderstellen dat patiënten met respiratoire symptomen zich hun vroegere pulmonale aandoeningen beter herinneren dan controlepersonen. Zij leggen dan ook geen enkel etiologisch verband tussen longcarcinoom en vroegere respiratoire aandoeningen.

De conclusie van de schrijvers is, dat het verband roken-longcarcinoom een feit is. Een gemeenschappelijke oorzaak voor beide, bijv. een bepaalde constitutie, lijkt hun onwaarschijnlijk. Een constitutionele factor zou ook niet de sterke toename van het longcarcinoom kunnen verklaren. Dit moet volgens hen het gevolg van een omgevingsfactor zijn; slechts een deel van de toename kan op rekening van de betere diagnostiek geschreven worden. Andere omgevingsfactoren dan het roken achten zij wel mogelijk. Enig verschil in het voorkomen van longcarcinoom tussen stad en platteland blijft bestaan, al houdt men er rekening mee, dat in de stad meer gerookt wordt. Ook dat het longcarcinoom meer voorkomt bij mannen dan bij vrouwen wordt slechts gedeeltelijk door verschil in rookgewoontes verklaard.

In Engeland is de longcarcinoommortaliteit hoger dan in de Verenigde Staten ondanks een hoger sigarettenverbruik in de U.S.A.

HAMMOND en DOLL en HILL c.s. wijzen ter verklaring hiervan op het verschil in lengte van sigarettenstompjes in Engeland en de U.S.A.. In Engeland was bij hun onderzoek de gemiddelde stomplengte 18,7 mm tegen 30,9 mm in de U.S.A. Nederland zou wat dit betreft volgens Korteweg met Engeland te vergelijken zijn.

In Frankrijk hebben DENOIX c.s. (1958) een uitgebreide enquête gehouden onder bronchuscarcinoompatiënten uit Parijs en enkele grote provincie-steden en onder diverse controlegroepen. Ook zij vonden een positieve associatie met het roken. Zij vonden bij matige sigarettenrokers een  $\pm 10$  maal zo groot en bij sterke sigarettenrokers een 30 à 40 maal zo groot risico als bij niet-rokers. Daarnaast vonden zij echter ook nog een verband met enkele andere factoren, nl. chronische bronchitis, koffie-verbruik, oorlogsgassen en een slecht gebit. Ook als bij onderzoek van één bepaalde factor de andere genoemde factoren constant werden gehouden, bleef het verband van elke factor met het longcarcinoom bestaan. Chronische bronchitis en een slecht gebit echter zouden het risico voor het krijgen van bronchuscarcinoom vooral of mogelijk zelfs uitsluitend vermeerderen als de patiënten tevens matig of sterk roken. Contact met oorlogsgassen zou het risico ook doen toenemen buiten het roken om. De sterkte van de associatie van deze factoren met het longcarcinoom is volgens hen echter veel geringer dan van het roken.

#### *b. Pathologisch-anatomische en experimentele aspecten van het roken in verband met het longcarcinoom*

Naast de statistisch-epidemiologische gegevens, die pleiten voor een verband tussen roken en longcarcinoom, zijn er nog andere argumenten aangevoerd, die zouden wijzen op een dergelijk verband.

#### I. PATHOLOGISCH-ANATOMISCHE BEVINDINGEN

AUERBACH c.s. (1961, 1962) hebben sinds 1954 bij obducties de tracheo-bronchiale boom van alle longen uitgesneden en serie-coupes hiervan bekeken. Ze letten speciaal op epitheelveranderingen in de bronchi, nl.:  
toename van het aantal celrijen;  
aanwezigheid van cellen met atypische kernen;  
verlies van trilhaarepitheel.

Tevens werd retrospectief de rookanamnese in de betreffende gevallen op-

genomen via familieleden. Degeen, die de coupes bekeek, kende de rookgewoontes van de betreffende persoon niet. Zowel het aantal als de uitgebreidheid van de 3 genoemde afwijkingen nam toe met het aantal gerookte sigaretten.

Zware rokers, die aan andere ziekten waren gestorven, toonden deze laesies op dezelfde wijze als de longcarcinoompatiënten uit hun materiaal. Laesies, die geheel uit cellen met atypische kernen en ontbrekend trilhaarepitheel bestonden, noemt AUERBACH „carcinoma in situ”. Dergelijke laesies vond hij bij niet-rokers nooit, en het aantal van deze laesies steeg met het aantal gerookte sigaretten:

- 4,3% bij personen, die 1—2 pakjes per dag rookten,
- 11,4% bij personen, die 2 pakjes of meer per dag rookten,
- 15% bij patiënten met longcarcinoom.

De meeste afwijkingen vond hij op die plaatsen, waar de bronchiaalboom zich vertakt. Hij vond geen verband tussen deze afwijking en pneumonie, wel daarentegen was er een correlatie van pneumonie met ulceratie en het ontbreken van trilhaarepitheel.

Ook klierhyperplasie en bekerzellen zag hij meer bij rokers dan bij niet-rokers. Deze bevindingen gelden zowel voor mannen als voor vrouwen, hoewel vooral het aantal laesies alleen bestaand uit cellen met atypische nuclei groter was bij mannelijke rokers dan bij vrouwelijke.

Tussen stads- en plattelandbewoonsters (dit werd speciaal bij vrouwen nagegaan) werd slechts een gering verschil gevonden.

Bij oudere vrouwelijke niet-rokers vond hij niet meer epitheelafwijkingen, dan bij vrouwen, die 30 jaar jonger waren.

Bij mannen, die meer dan 20 sigaretten per dag rookten, vond hij daarentegen bij de oudere leeftijdsgroep veel meer atypische celkernen dan bij de jongere leeftijdsgroep. Het aantal van dergelijke afwijkingen zou dus niet alleen van de leeftijd afhankelijk zijn, maar vooral van het feit, of men lange tijd veel gerookt heeft.

Het aantal epitheelafwijkingen bij sigaren- en pijprokers lag tussen dat van sigarettenrokers en niet-rokers in.

Bij ex-rokers, dwz. mensen, die minstens 5 jaar voor hun dood met roken waren opgehouden, en daarvoor gedurende minstens 10 jaar regelmatig hadden gerookt, vond hij minder epitheellaesies dan bij diegenen, die tot hun dood toe hadden doorgerookt, ook als de vergelijking werd gemaakt met rokers van de leeftijdsgroep waarop de ex-rokers het roken hadden gestaakt. Dit zou er volgens AUERBACH op wijzen, dat de laesies terug kunnen gaan. Hiervoor zou ook pleiten, dat hij bij ex-rokers cellen met desintegre-

rende kernen vond, vaak dicht bij de basale cellaag; bij de andere groepen onderzochte personen vond hij deze cellen met desintegrerende kernen nooit.

Ook CHANG (1957) vond epitheelveranderingen in de bronchi van rokers t.o.v. niet-rokers, nl. meer bekerzellen, kortere cilia, dikker epitheel, meer basaalcelactiviteit, intra-epitheliale infiltratie van ontstekingscellen en metaplasie.

BALLENGER (1960) ging na, of er een substantie in tabaksrook is, die falen van de ciliawerking kan veroorzaken en zo tot stase kan leiden. De carcinogene substantie zou dan lang genoeg in de bronchiaalboom blijven liggen om z'n werking te kunnen ontvouwen. Hij schraapte bij kinderen van 3—10 jaar de oppervlakkige epitheel laag af van trachea en bronchus zodanig, dat er geen bloeding optrad. Kleine stukjes epitheel werden gebracht in een extract van kuikenembryo en kippeplasma. De cilia sloegen dan krachtig. Later ontstonden celaggregaten met de cilia naar buiten gekeerd en deze gingen roteren met een snelheid van 6—30 maal per minuut. Een oplossing van de rook van 2 sigaretten deed de rotatie binnen 5—28 minuten ophouden bij 12 opeenvolgende experimenten. Als hij alleen de basisoplossing gebruikte, ging de rotatie 36—48 uur door.

Wanneer hij weer van de rookoplossing overging op alleen de basisvloei-stof voor er een ernstig toxisch effect was ontstaan, kon soms de normale rotatiesnelheid hersteld worden. Meestal trad echter desintegratie van de celaggregaten op onder invloed van de rookoplossing. Sigarettenroken zou dus inderdaad het mechanisme van de cilia kunnen beschadigen. Hierdoor zou volgens hem bij rokers hoesten kunnen optreden: mucus wordt niet meer door de cilia verwijderd en hoopt zich op tot de hoestreflex wordt opgewekt.

## II. EXPERIMENTELE BEVINDINGEN

### a. onderzoek bij proefdieren

Er zijn talloze pogingen gedaan om experimenteel bij proefdieren carcinoom te verwekken met sigarettenrook en „teer”substanties hieruit. Het succes hiervan is maar zeer matig wat betreft het opwekken van longcarcinoomvormen die vergelijkbaar zijn met wat we bij de mens zien.

WYNDER, GRAHAM en CRONINGER (1953) verkregen door „teer” uit de sigarettenrook op de huid van muizen te penselen in 59% papillomen en in 44,4% epidermoïdcarcinomen. Later is het verwekken van huidcarcinoom op deze wijze ook in andere laboratoria gelukt, maar men kreeg minder hoge

percentages positieve resultaten. Bij het konijn zijn dergelijke proeven eveneens gelukt. Pogingen om met het inademen van sigarettenrook gedurende lange tijd bij proefdieren bronchuscarcinoom te verwekken zijn echter steeds mislukt (o.a. proeven van PASSEY met ratten, muizen en hamsters, 1955—1959).

MERTENS (1941) liet muizen lange tijd tabaksrook inademen en zag (na maximaal 275 dagen) metaplasie en etterige ontstekingsprocessen, maar geen carcinoomvorming. Volgens hem zouden muizen als proefdieren ongeschikt zijn, omdat ze de expositie aan rook niet lang genoeg uithouden.

Ook OCHSNER c.s. (1952) konden bij een bepaalde muizenstam na langdurig inademen van tabaksrook geen toename van het aantal longtumoren vaststellen. LEUCHTENBERGER c.s. (1960) stelden muizen gedurende 1 maand tot bijna 2 jaar aan sigarettenrook bloot en zagen bronchitis, hyperplasie, dysplasie en soms metaplasie en „carcinoma in situ” ontstaan, maar geen echte carcinomen. De ernst van de gevonden afwijkingen in de bronchi varieerde bij de muizen onderling sterk.

ROCKEY c.s. (1958) smeerden via de bronchoscoop „teer” uit tabaksrook direct op de bronchus van honden en kregen hierbij wrachtige vormsels met hyperplasie en metaplasie. Zij vermelden in een later onderzoek (1962) papillomen, „carcinoma in situ” en invasief carcinoom bij het appliceren van tabaksrookcondensaat op de bronchusmucosa van honden. Bij controle-dieren, die alleen wrijvingsmanipulaties ondergingen of onbehandeld waren, vonden ze alleen hyperplasie, atypische cellen en plaveiselcelmetaplasie. CAMPBELL (1936) vond enige toename van het aantal longtumoren bij muizen, die aan sigarettenrook waren blootgesteld, vergeleken bij controle-dieren. Het verschil was echter niet overtuigend.

ESSENBERG (1952) vond bij muizen longadenomen en adenocarcinomen, naar hij dacht als gevolg van het inhaleren van sigarettenrook. Bij muizen komen echter ook spontaan adenomen en adenocarcinomen voor, die weinig gelijken op de longcarcinomen zoals we die bij de mens zien.

BLACKLOCK (1957) spoot „sigarettenteer” direct in de hilusstreek van de longen van ratten en zag 1 sarcoom en 1 „oatcell” carcinoom ontstaan.

In een later onderzoek (1962) spoot hij tabaksrookcondensaat met eucerine in het longweefsel bij ratten en hij kreeg toen in 11,1% van de gevallen longtumoren, nl. 7 carcinomen en 2 sarcomen. Hij veronderstelt dat de hoeveelheid van het bekende carcinogene agens 3—4 benzopyreen, die in het condensaat aanwezig is, op zichzelf onvoldoende is om het carcinogene effect van tabaksrook bij menselijk longcarcinoom te verklaren. Hij denkt, dat beschadiging van bronchusepitheel met destructie van trilharen (bijv. door



het blootgesteld zijn gedurende vele jaren aan verontreinigde stadslucht) kan predisponeren tot het optreden van bronchuscarcinoom onder invloed van tabaksrook, o.a. doordat de verwijdering van de condensaten hiervan dan bemoeilijkt wordt.

Samenvattend kan men dus zeggen, dat het in feite niet gelukt is op enigszins overtuigende wijze bij proefdieren met tabaksrook longcarcinomen op te wekken, die te vergelijken zijn met de carcinoomvormen, die we bij de mens zien. Wel is het experimenteel mogelijk gebleken plaveiselcelcarcinoom en ook andere carcinoomtypen te verwekken met diverse carcinogene agentia als 1, 2, 5, 6 dibenzanthraceen, methylcholanthreen, 3—4 benzopyreen, urethaan (ANDERVONT, 1937, 1939, 1940, BLACKLOCK, 1957); soms ook met intratracheale injectie van deze stoffen (SHIMKIN 1939, NISKANEN 1949, RIDGON 1959), hoewel dergelijke proeven ook vaak mislukten.

## **b. Chemie**

De hogere aromatische polycyclische koolwaterstofverbindingen zijn het meest verdacht van carcinogene eigenschappen (WYNDER 1959). Verbranding van elk organisch materiaal, dus ook van sigaretten, doet dergelijke verbindingen ontstaan. In tabaksrook is 3—4 benzopyreen aangetoond tot  $2\mu\text{g}$  per 100 sigaretten; deze hoeveelheid op zichzelf is echter niet voldoende om de carcinogene werking van de tabaksrook te verklaren. Ook andere aromatische polycyclische koolwaterstofverbindingen zijn in kleine hoeveelheden in tabaksrookcondensaten aangetoond.

Volgens WYNDER is er een minimum en een optimum niveau, waarop tabaksrookcondensaat bij het proefdier carcinoom produceert.

Selectief de carcinogenen uit de tabaks „teer” verwijderen lukt niet. De carcinogene werking van de „teer” per gewichtseenheid verschilt maar weinig bij de diverse tabakssoorten. Wel echter is er verschil in de totale hoeveelheid teer, die bij het roken ontstaat. WYNDER wil er daarom naar streven, deze totale hoeveelheid te verminderen.

Hij beveelt dus aan om een tabakssoort met gering teergehalte te nemen en bovendien een effectief filter te gebruiken om zodoende de totale teerhoeveelheid zo laag mogelijk te houden. Als men dan ook nog de sigaretten niet tot heel kleine stompjes oprookt, zou de kans op het krijgen van longcarcinoom minder groot worden.

Er zijn weinig hogere aromatische koolwaterstofverbindingen in onverbrande tabak. Bij het ontstaan van deze stoffen schijnt de temperatuur, waarbij verbranding plaatsvindt, van belang te zijn. De biologische activiteit

van de stoffen, die bij een temperatuur beneden 700° C ontstaan, schijnt gering te zijn. Men zoekt derhalve ook naar temperatuurverlagende substanties.

WYNDER en HOFFMANN (1963) menen, dat de ciliaremming voornamelijk het werk van de fenolen zou zijn. Zij stellen zich voor, dat de „initiating factor” uit tabaksrook bij de carcinoomproduktie voornamelijk uit polycyclische aromatische koolwaterstofverbindingen bestaat, terwijl de „promoting action” het werk zou zijn van o.a. de fenolen. Kopernitrat en nikkelaacetat zouden de carcinogene werking doen verminderen, o.a. doordat ze tot een meer complete verbranding leiden. Bepaalde filters zouden de fenolen voor 90% kunnen elimineren. Verder onderzoek is vereist om na te gaan, of de carcinogene werking van de sigaret hierdoor inderdaad afneemt. Al deze onderzoeken staan echter nog in de kinderschoenen en het is niet de bedoeling hier verder op in te gaan.

Concluderend kan men zeggen, dat laboratoriumproeven nooit het bewijs kunnen leveren, dat roken bij de *mens* longcarcinoom verwekt. De proeven met dieren hebben vaak tegenstrijdige resultaten. Zeker is het niet mogelijk bij proefdieren longcarcinoom te verwekken door ze langdurig tabaksrook te laten inademen, dus via dezelfde weg als bij de mens het geval zou zijn. Wel zijn er o.a. door penselen van de huid met tabaks „teer” carcinomen bij proefdieren verwekt, en een zekere carcinogene werking kan tabaksrook dus wel ontvouwen. LEUCHTENBERGER o.a. concludeert daarom toch tot een zekere waarde van de experimentele benadering van het complexe probleem van de relatie tussen roken, omgevingsfactoren, gastheerfactoren en het bronchuscarcinoom.

*c. Slotbeschouwing over de argumenten, die pleiten vóór een etiologisch verband tussen het roken en het bronchuscarcinoom, met enkele officiële uitspraken*

Als wij proberen de zeer uitgebreide literatuur op het gebied van een causaal verband tussen roken en longcarcinoom samen te vatten, dan kan gezegd worden, dat er veel argumenten op statistisch-epidemiologisch terrein en enkele aanwijzingen op het gebied van het pathologisch-anatomisch en het experimenteel onderzoek zijn, die onder bepaalde omstandigheden voor een dergelijk verband pleiten. Aan de andere kant daarentegen is de aard van dit verband zeker niet duidelijk en ontbreken de nodige lacunes niet in de bewijsvoering ten gunste van een direct causaal verband. Vooraanstaande autoriteiten in diverse landen zijn echter zo vast overtuigd, dat het causaal verband tussen roken en longcarcinoom is bewezen, dat zij overgingen tot



waarschuwingen aan het publiek en dat zij de mogelijkheden om preventieve maatregelen te nemen nagingen. Enkele officiële uitspraken volgen hieronder.

In 1957 waarschuwde de Engelse „Medical Research Council” tegen het roken. Zij acht het waarschijnlijk, dat het verband roken-longcarcinoom er een is van directe oorzaak en gevolg. Vooral geldt dit voor de sigaret. Wel zegt men er bij, dat onze kennis omtrent het longcarcinoom incompleet is, en dat veel andere factoren ook in staat kunnen zijn de ziekte te veroorzaken.

BURNEY, U.S.A. (1957, 1959) geeft het standpunt weer van de „United States Public Health Service”, en zegt o.a.:

„The weight of evidence at present implicates smoking as the principal etiological factor in the increased incidence of lung cancer.”

Hij komt in 1959 tot het volgende concept over de pathogenese van het longcarcinoom:

Sigarettenrookcondensaten met benzopyreen en andere carcinogenestoffen worden door de cellen van de tractus respiratorius, speciaal in de alveoli, geabsorbeerd en opgepikt door de fagocyten; vervolgens worden deze cellen vermengd met mucus naar de grote bronchi en de trachea getransporteerd. Onderweg vindt stagnatie en concentratie plaats van dit materiaal daar waar de trilharen beschadigd of afwezig zijn. De carcinogenen blijven op zo’n plaats langdurig met het bronchusepitheel in contact en deze epitheelcellen reageren met maligne degeneratie.

Een bewijs voor deze gang van zaken heeft hij echter niet en bij proefdieren lukte het niet om carcinomen te verwekken door tabaksrook te laten inademen. In een „annotation” van de Brit. Med. Journal (1959) wordt gezegd, dat het bewijs, dat tabak ziektes van de luchtwegen veroorzaakt (zowel wat betreft ontstekingsprocessen als tumoren) nu berust op klinisch, chemisch, pathologisch-anatomisch en statistisch onderzoek. Wel wordt erkend, dat ook andere factoren van invloed zijn; in dit verband noemen zij leeftijd, air pollution, infecties, predispositie voor bronchospasmus.

In een „leading article” (1961) van hetzelfde tijdschrift wordt de mogelijkheid van „co-carcinogenesis” geopperd.

Bij blootstellen van de huid van konijnen aan subcarcinogene doses van een carcinogene stof gedurende langere tijd ontstaan multiële onschuldige hyperplastische laesies van het epitheel („initiated skin”, Rous). Hierin kunnen dan door niet carcinogene prikkels, bijv. trauma, carcinomen worden opgewekt („promoting factor”).

Op de mens overgebracht zou dan de „initiating” factor het roken zijn

(epitheellaesies van AUERBACH bij rokers), en de „promoting” factor zou een niet-carcinogene stimulant kunnen zijn, bijv. een infect.

Over deze carcinogenese in 2 fasen heeft BERENBLUM (1954) het volgende geschreven:

Bij de „initiating action”, dwz. zelfs bij suboptimale of eenmalige toepassing van een carcinogeen worden normale cellen tot „slapende tumorcellen”. Deze werking is specifiek.

Hij meent, dat deze fase een echte mutatie, of een mutatie-achtig proces is. De „promoting action”, fase 2, is volgens hem mogelijk een niet specifieke groeistimulatie (hyperplasie). Stoffen echter, die hyperplasie geven, zijn meestal geen goede „promoting” agentia. Bij de normale hyperplasie van de huid neemt volgens BERENBLUM zowel de deelsnelheid van de cellen toe als het aantal dode cellen, waardoor een nieuw evenwicht ontstaat. Het aantal stamcellen blijft echter gelijk. Om een „promoting action” tot stand te brengen moet het aantal basale cellen toenemen. Onder normale omstandigheden wordt dit door het rijpingsproces voorkomen.

„Promoting action” moet volgens hem dus met vertraagde rijping samenhangen. Dan moet er nog een „trigger mechanism” zijn, waardoor de tumor, eenmaal ontstaan, ook zonder verdere „promoting action” doorgroeit. Hiervoor moet volgens BERENBLUM een kritisch aantal „slapende tumorcellen” zich hebben opgehoopt, voordat deze cellen verder zijn gaan rijpen. Is zo’n groepje cellen eenmaal ontstaan, dan toont dit alle kenmerken van een neoplasma, nl. onafhankelijke progressieve groei. In de loop van het leven zou de kans op een „spontane mutatie”, op een toevallige „initiation” toenemen. Er is dan echter een verdere „promoting action” nodig om tot echte tumorgroei te komen. „Genezing” zou mogelijk zijn als de rijpingsnelheid van de tumorcellen op de een of andere manier de deelsnelheid inhaalde en overtrof, tot het aantal „ongedifferentieerde tumorcellen” weer beneden de kritische waarde komt te liggen, waarbij progressieve tumorgroei plaatsvindt. Dit alles is natuurlijk nog speculatie.

De „Joint Tuberculosis Council of Great Britain” (SIMMONDS, 1960) acht het roken een belangrijke factor bij de ontwikkeling van longcarcinoom, chronische bronchitis en waarschijnlijk ook van tuberculose.

Een studiegroep van de „World Health Organization” onder voorzitterschap van DOLL (1959, 1960) begint met de verklaring, dat in een groot aantal landen de longcarcinoommortaliteit belangrijk en gestadig toeneemt. Wat betreft de etiologische factoren was men unaniem van mening, dat het tot op heden beschikbare totale bewijsmateriaal het meest logisch wordt geïnterpreteerd, als men aanneemt dat het roken van sigaretten een voorname

causale rol speelt bij de toename van het longcarcinoom.

Als andere mogelijke etiologische factoren worden genoemd: air pollution, specifieke industriële oorzaken, ioniserende stralen, voorafgaande chronische longziektes en erfelijkheid. Ze bevelen verdere studies die op deze factoren betrekking hebben, in diverse landen aan. Verder concluderen ze, dat de nu bestaande kennis al voldoende is om profylactische acties tegen bekende etiologische factoren te rechtvaardigen.

Ook in Nederland waarschuwde in 1957 het Ministerie van Volksgezondheid al tegen roken, daar een verband tussen roken en longcarcinoom op statistische gronden werd aangenomen.

KORTEWEG (1958) stelde een uitvoerig rapport op, waarin hij uitspreekt, dat: „er niets is gevonden, dat strijdig is met de opvatting dat roken een belangrijke oorzaak is bij het ontstaan van longcarcinoom”. Hij pleit voor een actie tegen het roken en wel speciaal bij de niet verslaafde jeugd. Dit jaar (1964) stelt onze regering f 200.000 beschikbaar voor zo'n actie onder de jeugd.

In een „leading article” van de Lancet (1964) wordt verwezen naar een rapport van de United States Public Health Service over „Smoking and Health”. Dit rapport bevestigt, dat het roken van sigaretten verreweg de belangrijkste oorzaak is van longkanker. Zware sigarettenrokers lopen een 20-voudig risico t.o.v. niet-rokers. Ook beschouwt men het roken van sigaretten als een etiologische factor bij het ontstaan van chronische longaandoeningen. Opnieuw wordt aangedrongen op maatregelen om het roken tegen te gaan.

#### *d. Enkele argumenten tegen een causaal verband tussen roken en bronchuscarcinoom*

Hoewel er dus een zeer uitgebreide literatuur bestaat, die pleit voor een verband tussen roken en longcarcinoom en waarin het roken dan meestal als causale factor wordt gezien, zijn er toch ook wel bezwaren tegen deze mening tot uiting gebracht.

DORN en BAUM (1955) vonden onder arbeiders uit een tabakverwerkende industrie geen hoger aantal carcinomen van de tractus respiratorius dan het verwachte aantal. HAAG en HANMER (1957) vonden onder dezelfde populatie uit de tabaksindustrie naar verhouding meer en zwaardere rokers dan onder de gehele bevolking, maar toch een relatief lage carcinoommortaliteit en niet meer longcarcinoom dan onder de gehele bevolking.

BERKSON (1959) acht het bewijs, dat roken een belangrijke etiologische factor bij het ontstaan van bronchuscarcinoom is, niet overtuigend. Hij voert aan,

dat de voornaamste argumenten statistisch zijn, en vindt, dat het geen statistisch, maar een biologisch probleem is. Volgens hem moeten de statistische conclusies worden bevestigd door experimenteel onderzoek, en de resultaten van het experimentele onderzoek zijn grotendeels negatief.

Tegen de prospectieve studies van DOLL en HILL en van HAMMOND en HORN heeft hij o.a. deze bezwaren:

- 1 De algemene en de specifieke mortaliteitspercentages waren laag in vergelijking met die onder de bevolking in zijn geheel, vooral bij HAMMOND en HORN. Ook het aantal rokers was laag in vergelijking met statistieken over de gehele bevolking. Er is dus een zekere mate van selectie geweest, wat de uitkomst van het onderzoek onjuist kan maken.
- 2 Ook andere mortaliteitspercentages (alle doodsoorzaken samen, andere carcinoomvormen, coronairandoeningen) stegen met het roken.

„Welke ziekte wordt dan niet door roken veroorzaakt?” vraagt BERKSON. De statistiek „bewijst” dus volgens hem telkens te veel. Hij suggereert 3 mogelijke verklaringen:

- 1 Het statistisch fenomeen is onjuist, bijv. het gevolg van fouten in de rook-anamnese of de mortaliteitsstatistieken. Beide factoren zijn namelijk moeilijk op hun betrouwbaarheid te toetsen. Ook was soms het percentage personen, dat mee wilde werken aan het onderzoek, te gering. Bij DOLL en HILL stuurde nog geen 70% van de aangeschreven artsen bruikbare gegevens terug. Bij DORN was dit percentage 83.
- 2 Mogelijk zijn er constitutionele factoren, die zowel op het roken als op bepaalde ziektes invloed hebben.
- 3 Een individu zou bij de geboorte een zekere hoeveelheid energie meekrijgen. Hoe meer fysiek actief men is, hoe sneller deze hoeveelheid uitgeput is („the rate of living”, PEARL). Het normale „ouder worden” zou hiermee samenhangen. Roken zou dit verouderingsproces in de hand werken en bij „veroudering” treedt een algemene toename van de sterfte aan allerlei ziektes op. Hij vraagt zich af of misschien allerlei biologische processen versneld verlopen onder invloed van het roken.

Dit alles is echter in hoge mate speculatief. Statistisch noch experimenteel is evenwel volgens BERKSON een causaal verband tussen roken en long-carcinoom bewezen.

LITTLE (1961), in een debat met WYNDER, vindt het fundamenteel, dat long-carcinoom ook bij niet-rokers voorkomt en wil ook aan andere factoren dan roken aandacht schenken. Hij wijst er op, dat de epitheellaesies, die bij rokers worden gezien, deels ook gevonden werden bij kinderen en niet-rokers en eveneens in de trachea, waar het carcinoom zelden zetelt. Dit

maakt het volgens LITTLE weinig waarschijnlijk dat we hier met precarcinomateuze afwijkingen te doen hebben.

Ook het mislukken van de dierexperimenten, waarbij het er om ging echte longcarcinomen op te wekken met tabaksrookcondensaten, pleit naar zijn mening tegen een etiologisch verband. Wat betreft het statistisch onderzoek wijst hij evenals BERKSON er op, dat er een associatie van het roken met een verscheidenheid van ziektes werd gevonden. Al deze ziektes zullen toch wel niet door het roken worden veroorzaakt. Verder gaf het inhaleren tegenstrijdige uitkomsten. LICKINT (1953), BRESLOW c.s., (1954), SCHWARTZ en DENOIX (1958) vonden, dat inhaleren het risico om longcarcinoom te krijgen vergrootte, DOLL en HILL (1952) daarentegen niet.

Deze bevindingen van DOLL en HILL kloppen niet met de theorie dat roken een causale factor is bij het ontstaan van longcarcinoom.

In de diverse statistieken varieert het relatieve risico van rokers t.o.v. niet-rokers van een fractie verhoogd tot een 36 maal vergroot risico volgens LITTLE.

Daarnaast wijst hij er op, dat alle aspecifieke respiratoire aandoeningen een hogere mortaliteit hebben onder mannen dan onder vrouwen. Sommigen, zo zegt hij, nemen een constitutioneel of genetisch verschil aan tussen mannen en vrouwen, anderen menen, dat vrouwen evenveel longcarcinoom als mannen zouden hebben, als ze evenveel en evenlang gerookt hadden. Het verschil in aantal longcarcinomen tussen de seksen wordt echter nog steeds groter, terwijl de vrouwen nu toch meer roken dan vroeger. RIGDON en KIRCHOW schatten, dat de man/vrouw verhouding in 1900 3—4/1 was en in 1955 5—6/1. Er blijven dus vele onzekerheden.

Het verschil in mortaliteit aan longcarcinoom in Engeland en de U.S.A. klopt niet met het sigarettenverbruik in beide landen. DOLL o.a. suggereert, dat dit komt, doordat de mensen in Amerika langere stompjes weggooien, en ook, doordat in de U.S.A. een groter percentage jonge mensen woont. HAMMOND denkt, dat bij vergevorderde carcinomen, waarbij de primaire localisatie niet duidelijk is, in Engeland meestal een primair longcarcinoom wordt aangenomen, terwijl in de U.S.A. een ander orgaan meestal als primaire zetel wordt beschouwd. In wezen blijft echter het verschil in longcarcinoom mortaliteit tussen beide landen volgens RIGDON en KIRCHOW onverklaard.

PASSEY (1962) meent, dat als longcarcinoom het resultaat is van een direct carcinogeen effect van het roken, een zware roker op jongere leeftijd longcarcinoom zou moeten krijgen dan een lichtere roker. In het experiment produceert een potent carcinogeen vroeg tumoren. Hij onderzocht 499 long-

carcinoompatiënten op hun rookgewoontes. Het bleek, dat de gerookte hoeveelheid *geen* verband hield met de leeftijd, waarop de patiënt voor de eerste maal wegens longcarcinoom in de kliniek kwam. Ook was er geen duidelijk verband tussen de leeftijd waarop men begonnen was met roken en de leeftijd waarop het carcinoom zich manifesteerde. Degenen, die vroeg met het roken begonnen waren, rookten plm. 50 jaar voordat het carcinoom optrad, degenen die laat begonnen waren slechts plm. 30 jaar, terwijl er toch geen grote verschillen in de dagelijks gerookte hoeveelheden waren. Deze gegevens pleiten volgens PASSEY sterk tegen een rechtstreekse carcinogene werking van tabaksrook.

Een aantal onderzoekers wijst op constitutionele c.q. genetische verschillen tussen rokers van sigaren, pijp, sigaretten en niet-rokers en oppert de mogelijkheid, dat het verband roken-longcarcinoom via deze genetische en constitutionele verschillen loopt. Hierop zal nader worden ingegaan bij de bespreking van heredititeit en constitutie als mogelijke etiologische factor bij het longcarcinoom.

## *2. Beroep en bronchuscarcinoom*

Aan het eind van de vorige eeuw en in het begin van deze eeuw begon men bepaalde exogene agentia in verband te brengen met het ontstaan van longcarcinoom. Men merkte namelijk, dat bij bepaalde beroepen opvallend veel bronchuscarcinoom voorkwam.

### **a. Radiumemanatie**

In de mijnen van Schneeberg en Joachimstal kwam zeer veel longcarcinoom voor. Vermoedelijk is dit vooral het gevolg van *radiumemanatie* (ROSTOSKI c.s. 1926, PIRCHAN en ŠÍKL 1932, FISCHER-WASELS 1936, WEGELIN 1942 en HUEPER 1951).

Ook andere stoffen spelen volgens sommige van deze schrijvers hierbij mogelijk een rol zoals arseen, cobalt, nikkel en chroom.

HUEPER vermeldt plm. 400 longcarcinoomgevallen in de mijnen van SCHNEEBERG tussen 1876 en 1939, en 42 gevallen in Joachimstal van 1929 tot 1938. De expositietijd tot aan het optreden van het carcinoom varieerde van 20—50 jaar, soms was deze tijd korter.

### **b. Asbest**

Ook bij asbestoselijders komt frequent longcarcinoom voor.



NORDMANN (1938) vond onder hen een percentage longcarcinoom van 17. In het „Annual report of the chief inspector of factories” (BARNETT, 1947) werd 13,2% bronchuscarcinoomgevallen onder asbestose-patiënten vermeld met een gemiddelde expositietijd aan het asbest van 16.5 jaar. Bij obducties van asbestosepatiënten werd volgens HUEPER (1951) in 13—15% van de gevallen een longcarcinoom gevonden.

Meestal gaat het om plaveiselcelcarcinomen.

Het asbest zou volgens KAHLAU (1954) indirect carcinogeen werken, doordat de bij deze patiënten plaatsvindende chronische regeneratieprocessen tot carcinoom leiden.

### c. Chroomverbindingen

Chroomverbindingen zouden daarentegen direct werken als carcinogeen agens, evenals cobalt en arseen (SCHINZ en UEHLINGER 1942).

Bij konijnen, dieren waarbij weinig spontane gezwellen voorkomen, werden met deze verbindingen tumoren verwekt.

In 1950 verzamelde BAETJER 109 gevallen van carcinoom van de tractus respiratorius bij mannen uit de chromaatindustrie en 11 gevallen bij arbeiders uit de chroompigmentindustrie; in de overgrote meerderheid der gevallen waren dit bronchuscarcinomen.

Zij vond een hoger aantal chroomwerkers onder de carcinoompatiënten van de ziekenhuizen in Baltimore dan op grond van het toeval te verwachten was.

MANCUSO en HUEPER (1951) berekenden de mortaliteit aan carcinoom van de tractus respiratorius onder de aan chroom blootgestelde arbeiders in de periode van 1931 tot 1949 op 18.2% van de totale mortaliteit onder deze arbeiders; bij een controlegroep was dit percentage slechts 1.2. De expositietijd tot aan het optreden van het carcinoom zou 10—15 jaar zijn.

### d. Nikkel

Het is minder zeker of nikkel carcinogeen werkt.

In het „Annual report of the chief inspector of factories” (1950) werd een aantal van 52 neus- en 93 longcarcinomen onder nikkelwerkers vermeld.

Ook DOLL (1953) noemt een verhoogd longcarcinoomrisico bij de nikkel-industrie.

Volgens PASSEY (1962) treedt het bronchuscarcinoom bij nikkel- en chroomwerkers gemiddeld op ongeveer dezelfde leeftijd op, als het geval is bij longcarcinoompatiënten met andere beroepen.

De expositietijd aan deze stoffen is zodoende het hoogst bij diegenen, die al op jeugdige leeftijd in deze industrieën gingen werken, en veel korter bij hen, die pas later in hun leven hierin werkzaam werden.

Dit is volgens PASSEY in tegenspraak met een directe carcinogene werking van nikkel- en chroomverbindingen.

Volgens hem komen er in deze industrieën veel patiënten met chronische bronchitis en acute aandoeningen van de tractus respiratorius voor, en wel voornamelijk na het 40e levensjaar. Deze aandoeningen zouden er de oorzaak van zijn, dat gemiddeld plm. 15 jaar later het bronchuscarcinoom optreedt.

#### **e. Arseen**

Over arseen als carcinogeen agens verschillen de meningen. Sommigen denken aan de mogelijkheid van een (co)carcinogene werking van het arseen.

SCHINZ en UEHLINGER (1942) kregen ook met arseen longcarcinoom bij konijnen. HILL en FANING (1948) vonden een verhoogde mortaliteit aan carcinoom van alle localisaties onder werkers bij een arseenfabriek t.o.v. andere beroepen in de jaren tussen 1910 en 1943. Deze verhoogde mortaliteit bestond alleen onder de arbeiders, die met de chemische stoffen in aanraking kwamen. Speciaal long- en huidcarcinoom kwamen extra veel voor, hoewel de getallen klein waren.

HOLLAND c.s. (1959) beschouwen het arseen als een mogelijk carcinogene component van sigarettenrook.

SATTERLEE (1960) brengt naar voren, dat arseen in de moderne samenleving met fabrieken, bioscopen etc. steeds in de atmosfeer aanwezig is en onvoldoende is onderzocht. Anderen (GOULDEN, KENNAWAY en URQUHART 1952) vonden slechts weinig arseen in de stadslucht. ROBSON en JELLIFE (1963) beschrijven 6 gevallen van longcarcinoom bij personen, die arseen als medicijn hadden gebruikt en die tevens tengevolge hiervan een chronische huid-aandoening hadden.

DÖRKEN (1963) vond bij 290 vrouwen met longcarcinoom (inclusief pleuratumoren) 6,9% lues in de voorgeschiedenis tegen 2,2% bij een controleserie. Als etiologische factor denkt hij aan arseen, dat voorkwam in de geneesmiddelen, die voor lues gebruikt waren.

#### **f. Silicium**

Het verband tussen longcarcinoom en silicose c.q. pneumoconiose staat niet



vast. Volgens de meeste onderzoekers zou het bronchuscarcinoom niet frequenter voorkomen bij lijders aan silicose dan op grond van het toeval te verwachten is (VORWALD en KARR 1938, KENNAWAY en KENNAWAY 1947, EHRHARDT 1949, RÜTTNER 1949).

Het is echter mogelijk, dat silicose in sommige gevallen toch een causaal verband met het carcinoom heeft, nl. als dit gevonden wordt in de wand van een fibrotische holte (di Biasi 1949 volgens K. MÜLLY 1956). ANDERSON en DIBLE (1938) vonden bij een aantal bronchuscarcinoomgevallen een exces aan silicium in de organen vergeleken met controlepersonen van dezelfde leeftijd. Ook vonden ze histologische aanwijzingen voor het bestaan van een silicotische fibrose bij een deel van hun longcarcinoompatiënten. Ze denken aan een etiologische rol van de silicose.

Volgens KAHLAU (1954) wordt het kiezelzuur meestal ingemetseld in bindweefselmassa's; dit gaat zeer slecht in oplossing en komt daardoor ook weinig met het bronchusepitheel in contact. Volgens hem werkt het wel carcinogeen, maar krijgt het meestal de kans niet om deze werking uit te oefenen.

#### **g. Uitlaatgassen en teerprodukten**

KIMURA (1923) verkreeg experimenteel met koolteer een adenocarcinoom bij een cavia en een adenoom bij een konijn.

CRAVER (1935) noemt de mogelijkheid van een carcinogene werking van verbrandingsprodukten in uitlaatgassen van auto's en van partikeltjes van geteerde wegen.

CAMPBELL (1936) vond bij het blootstellen van muizen aan stof van geteerde wegen een duidelijk toegenomen aantal primaire longtumoren, die deels maligne van karakter waren. KURODA en KAWAHATA (1936) vonden onder degenen, die met gasgeneratoren werkten, een extra hoge longcarcinoom-mortaliteit.

KENNAWAY en KENNAWAY (1947) stelden vast, dat het inademen van uitlaatgassen van auto's, rook en teerprodukten een factor kan zijn bij het ontstaan van longcarcinoom. Bij arbeiders uit beroepen, waarbij dit gebeurt, vonden zij  $2\frac{1}{2}$  maal zoveel longcarcinoom als bij arbeiders uit andere beroepen. Ook onder gasfabriek- en hoogovenarbeiders vonden zij een verhoogd bronchuscarcinoomrisico. KENNAWAY en KENNAWAY menen echter, dat slechts een beperkt deel van de toename van het bronchuscarcinoom op rekening van een bepaald beroep geschreven kan worden.

GRAHAM (1951) vermeldt, dat er geen verhoogde mortaliteit aan longcarci-

noom onder garage- en petroleumarbeiders gevonden werd. McCONNELL c.s. (1952) vonden geen duidelijke toename van het aantal longcarcinoomgevallen in industriecentra of in de buurt van gasindustrieën. DOLL (1953) vond meer gasarbeiders onder longcarcinoompatiënten dan onder controlepersonen, maar niet meer garagewerkers of werkers in de openlucht bij de wegenbouw.

MORRISON (1957) noemt het werken in „gasworks” als speciaal riskant met het oog op longcarcinoom.

Zekerheid omtrent het verband met laatstgenoemde groep beroepen is er dus niet.

## **h. Enkele andere mogelijk carcinogene stoffen**

Er wordt door sommige schrijvers een etiologisch verband gezien tussen het werken in de ijzerindustrie (slijpers en ijzergieters) en longcarcinoom.

(TURNER c.s. 1938, WYNDER en GRAHAM 1951, BRESLOW 1954, MORRISON 1957).

DOLL (1953) acht een dergelijk verband mogelijk, maar niet met zekerheid vastgesteld.

In zeldzame gevallen werden lood, kwikzilver, kobalt, urethaan, lipoïeden, isopropylolie als etiologisch moment vermeld.

Met zekerheid staat hieromtrent echter niets vast. Tot slot volgt hier een tabel van Hueper (1956) over de beroepscarcinogenen, die volgens hem op de tractus respiratorius werkzaam kunnen zijn.

TABEL 3. Carcinoom van de luchtwegen en beroepscarcinogenen (HUEPER, 1956).

Agens	lokalisatie van het carcinoom	ontdekt	aantal vermelde gevallen		
			U.S.A.	andere landen	totaal
arseen	long	1930	7	16	23
asbest	long	1934	20	92	112
chromaten	long	1932	75	65	140
nikkel	long	1932	0	84	84
	neus en bijholten		0	51	51
koolteer	long	1936	0	53	53
petroleum, oliën	long en larynx	1936	7	33	40
isopropylolie	long	1946	1	0	1
	larynx,		4	0	4
	neusbijholten		6	0	6
radioactiviteit	long	1879	0	625	625
chemicaliën	neusbijholten	1931	3	0	3
Totaal			123	1019	1142

### 3. Tuberculose en bronchuscarcinoom

Al in de 19e eeuw is het samengaan van tuberculose en longcarcinoom opgemerkt. FRIEDLÄNDER vond in 1885 een plaveiselcelcarcinoom in een cavernewand. De theorie van ROKITANSKY uit 1855 (volgens RIGDON en KIRCHOW) over de „incompatibiliteit” van tuberculose en longcarcinoom bleek dus niet op te gaan. HUEPER (1926) schreef, dat metaplasie in tuberculeuze cavernewanden een welbekende bron van longcarcinoom is. FROMMEL (1927) vond tuberculose in 8 van 41 longcarcinoomgevallen (19%). Ook EWING (1928) beschouwt tuberculose als de belangrijkste oorzaak van longcarcinoom. FISCHER-WASELS (1936) vermeldt eveneens het ontstaan van plaveiselcelcarcinoom in de wand van cavernen. In de meer recente literatuur wordt nog herhaaldelijk het samengaan van tuberculose met bronchuscarcinoom beschreven. Of dit samengaan op een oorzakelijk verband wijst, staat echter geenszins vast. Immers in het verloop van een longcarcinoom kunnen oude tuberculeuze haarden opnieuw aanleiding geven tot positief sputum. Maar als men in een cavernewand met metaplastisch epitheel een longcarcinoom ziet ontstaan, zoals meermalen is beschreven, lijkt het oorzakelijk verband met de tuberculose vrij waarschijnlijk.

De percentages, die in de literatuur worden opgegeven voor het samengaan van tuberculose en longcarcinoom, lopen ver uiteen (SCHÄRER 1951, 3%, WENZL 1951, 11%).

SCHWARTZ (1960) gelooft, dat met het stijgen van de welvaart en het daarmee samengaan ouder worden van de bevolking ook meer personen met oude of verse tuberculeuze processen en littekens de leeftijd van 60 jaar en ouder bereiken, en dat deze personen speciaal het risico van een longcarcinoom lopen. Dit zou mede de toename van het longcarcinoom in de laatste decennia kunnen verklaren.

CRINQUETTE c.s. (1961) vonden onder 125 longcarcinoomgevallen 9 maal een associatie met tuberculose (7,16%).

CAMPBELL (Australië) vond in 1961 onder 6502 ex-militairen, die voor longtuberculose behandeld waren, een „excess” mortaliteit aan longcarcinoom, nl. 34 tegen te verwachten 13. Dit laatste getal verkreeg hij door uit te gaan van de longcarcinoommortaliteit in de corresponderende leeftijdsklasse van de bevolking in zijn geheel. Bij dit onderzoek waren in 14 gevallen röntgenfoto's beschikbaar; 11 maal bleek het carcinoom in de longsegmenten te zetelen, die door tuberculose waren aangedaan. Hij denkt op grond hiervan aan een etiologisch verband, mogelijk via niet-specifieke veranderingen als littekenvorming en metaplasie van het bronchiaalslijmvlies.

WOFFORD c.s. (1962) vermelden 34 gevallen van longcarcinoom met tuberculose; 31 hadden beide aandoeningen in dezelfde long. Allerlei histologische types kwamen voor, echter minder plaveiselcelcarcinomen dan meestal worden gevonden. Volgens hem zou de voortdurende epitheelregeneratie t.g.v. de tuberculose of ook van andere chronische longaandoeningen een etiologische factor bij het ontstaan van carcinoom kunnen zijn.

#### *4. Littekens en bronchuscarcinoom*

In littekens van elke origine kan een longcarcinoom ontstaan, o.a. in tuberculeuze littekens, littekens van een trauma, van aspecifieke pneumonieën, antracose, longinfarct, lues. Dit zijn dus altijd perifere carcinomen. FRIEDRICH (1939) en RÖSSLE (1943) vonden carcinomen in keloëdachting subpleuraal gelegen littekenweefsel. FRIEDRICH beschreef 15 gevallen, 9 zeker en 6 waarschijnlijk, van littekencarcinoom.

RÖSSLE vermeldt in totaal 24 gevallen van littekencarcinoom.

LÜDERS en THEMEL (1954) beschrijven 21 littekencarcinomen op 76 gevallen van longcarcinoom (28,4%), een opvallend hoog aantal. Deze 21 littekencarcinomen vonden ze op een totaal van 26 perifere longcarcinomen. De meeste littekens waren van tuberculeuze origine, enkele waren afkomstig van longinfarcten. Deze carcinomen liggen meestal direct onder de verdikte en ingetrokken pleura. Histologisch zijn het verschillende types; zowel adenocarcinomen als plaveiselcelcarcinomen als kleincellige carcinomen komen voor, hoewel de adenocarcinomen volgens LÜDERS en THEMEL overwegen.

VOSSENAAR (1961) meent, dat mogelijk een deel van de zgn. littekencarcinomen uitgaat van adenomateuze proliferaties van bronchioli om fibreuze littekens.

Volgens KAHLAU (1954) bevatten de littekencarcinomen in het centrum gehyaliniseerd carcinoomvrij bindweefsel, vaak met veel koolpigment en soms met geoblitereerde vaten en veelal worden cholesterinekristallen gezien. De pathogenese van het littekencarcinoom wordt gezien als een neiging tot carcinoomvorming bij chronisch regeneratieve epitheelwoekering in het littekengebied (FRIEDRICH, RÖSSLE, LÜDERS en THEMEL); het cholesterine zou mogelijk een rol spelen. Volgens KAHLAU zou een ingeademd carcinogeen (tabaksrook) of een hematogeen opgenomen carcinogeen in het starre littekenweefsel met slechte doorstroming gefixeerd worden en zo ter plaatse tot carcinoomvorming leiden. Hij zag 10 littekencarcinomen, 5,3% van zijn longcarcinoomgevallen.

## 5. *Influenza en bronchuscarcinoom*

Na de wereldpandemie in 1918 heeft men nogal aandacht aan influenza besteed als mogelijk etiologisch agens bij het longcarcinoom.

ASKANAZY (1919) wijst op het vóórkomen van plaveiselcelmetaplasie in de trachea en bronchi bij influenza (38 maal op 90 gevallen).

Ook SCHMIDTMANN (1920) en WINTERNITZ c.s. (1920) vonden metaplasie bij influenza.

Dit betreft echter steeds obductiegevallen. ORIE c.s. (1963) vonden bij 83 ongecompliceerde gevallen van influenza (merendeels jonge vrouwen) in de epidemieën van 1957 en 1959 slechts bij 20% abnormale cellen in het sputum.

Zij wijzen er op, dat bij ongecompliceerde gevallen de epitheellaesies licht of afwezig zijn.

BAUER (1927, referentie van SIMONS) en MEYER (1922) beschrijven beiden een geval van longcarcinoom na influenza, waarbij ze een etiologisch verband tussen beide aandoeningen vermoeden.

BARRON 1922 (volgens RIGDON en KIRCHOW) en BERBLINGER (1925) denken, dat influenza een voorname rol speelt bij de toename van het longcarcinoom; ook WINTERNITZ (1920), WAHL (1927) en KATZ (1927) geloven aan een mogelijk verband tussen influenza en longcarcinoom.

HUGUÉNIN (1928) en SIMPSON (1929) achten een dergelijk verband mogelijk (via epitheelmetaplasie), maar van secundair belang.

DEELMAN (1952) gelooft, dat metaplastische veranderingen van het bronchusepitheel bij influenza-epidemieën een factor van betekenis zijn bij de toename van het longcarcinoom. Volgens hem behoeven deze metaplastische veranderingen niet op te treden bij elke influenza-epidemie.

Anderen echter menen, dat er geen oorzakelijke relatie is tussen longcarcinoom en influenza, o.a. STAEHELIN 1925, HUEPER 1926, PROBST 1927, KLOTZ 1938, WEGELIN 1942, FRIED 1948, NISKANEN 1949, LICKINT 1953, BEEDE 1960.

HUEPER en WEGELIN vonden geen toename van longcarcinoom na de pandemie van 1889—1892. STAEHELIN, HUEPER en PROBST wijzen er op, dat de toename van het bronchuscarcinoom al vóór 1918 begon. NISKANEN schrijft dat longcarcinoom op IJsland zeldzaam was, hoewel de influenza-epidemie daar zeer zwaar was. BEEDE (1960) vond geen verband tussen longcarcinoom en pneumonie in de influenza-epidemie van 1918. Het verband van andere virusziekten met longcarcinoom is ook nooit bewezen (FRIED 1948).

## 6. *Luchtverontreiniging en bronchuscarcinoom*

Naast de sigarettenrook wordt ook de „rook” in de atmosfeer van grote in-

dustriecentra ervan verdacht een etiologisch verband te hebben met longcarcinoom.

#### **a. Argumenten vóór een causaal verband tussen luchtverontreiniging en bronchuscarcinoom**

In een „leading article” van de Brit. Med. Journal (1955) wordt gezegd, dat stadslucht via de uitlaatgassen van auto's en schoorsteenrook drie mogelijk carcinogene stoffen kan bevatten, nl.: arseen, 3-4 benzopyreen en radium.

STOCKS (1947) en STOCKS en CAMPBELL (1955) vonden, dat de mortaliteit aan longcarcinoom in industriecentra hoger lag dan op het platteland. STOCKS en CAMPBELL maten via „airfilters” op diverse plaatsen het atmosferisch gehalte aan roet („smoke”), 3-4 benzopyreen,  $\text{SO}_2$  en nog enkele andere verbindingen gedurende 6 maanden, zowel in een stedelijke omgeving als op het platteland. De totale hoeveelheid stof en de hoeveelheid 3-4 benzopyreen was in Liverpool plm.  $6\times$  zo groot als in de landelijke districten. Ze gingen tevens de rookgewoontes na in de stad en op het platteland, waarbij bleek, dat in de stad meer matige en zware sigarettenrokers voorkwamen en op het platteland meer niet-rokers en pijprokers. Op het platteland bleek de mortaliteit aan longcarcinoom op alle leeftijden progressief te stijgen met het sigarettenverbruik, pijproken bleek minder gevaarlijk te zijn.

In de stad was er een hogere longcarcinoommortaliteit in elke rookcategorie, maar niet zo'n steile en regelmatige gradiënt bij het toenemen van het roken als op het platteland.

Zij concluderen daaruit, dat er in de stad nog een andere factor moet zijn naast het roken, en dit zou dan de „air pollution” zijn.

STOCKS (1947) en TAYLOR en WATERHOUSE (1950) vonden een verband tussen de frequentie van longcarcinoom en het aantal uren zonneschijn per jaar, nl. meer longcarcinoom bij minder uren zonneschijn. Ook dit zou volgens deze auteurs op „air pollution” als etiologische factor kunnen wijzen.

STOCKS en BAY (1960) onderzochten eveneens de hoeveelheid „smoke” in diverse „airfilters” in vele stedelijke en landelijke streken en analyseerden de „smoke” op koolwaterstofverbindingen en sporeëlementen. De uitkomsten werden vergeleken met de standaard mortaliteitsindex van longcarcinoom, carcinoom van de maag-darmtractus en later ook van bronchitis en pneumonie in de diverse districten. De longcarcinoommortaliteit bij zware rokers bleek in de stad weinig te verschillen van die op het platteland. Bij middelzware rokers was de verhouding stad/platteland  $1\frac{1}{2}$ , bij lichte rokers  $2\frac{1}{2}$ .



Bij corrigeren op rookgewoontes was de verhouding voor alle categorieën samen stad/platteland 2,1. Voor kleine steden was het verhoudingsgetal kleiner.

Samenvattend vonden STOCKS en BAY, dat de longcarcinoommortaliteit sterk correleerde met de „smoke” dichtheid van de atmosfeer.

Bronchitis en pneumonie bij mannen en bronchitis bij vrouwen toonden ook een sterke correlatie met „smoke”.

Op 26 plaatsen werden „samples” geanalyseerd op polycyclische koolwaterstofverbindingen en statistisch werd getracht door een proces van successieve eliminatie na te gaan welke koolwaterstofverbindingen verantwoordelijk zijn voor de correlatie smoke-longcarcinoom en andere ziektes. Voor longcarcinoom werd een duidelijk verband gevonden met 3-4 benzopyreen en een gering verband met 1-12 benzoperyleen. Voor pneumonie leek 3-4 benzopyreen niet van belang te zijn.

Van de sporelementen toonden beryllium en molybdeen de sterkste associatie met longcarcinoom en molybdeen met bronchitis. Enkele zwakke associaties werden gevonden van longcarcinoom met arseen, zink en vanadium.

DEAN (1961) vond, dat, hoewel de blanke Zuidafrikanen tot de zwaarste sigarettenrokers ter wereld horen, toch de Engelse immigranten in Zuid-Afrika in de leeftijdsgroep van 45—64 jaar een 44% hogere longcarcinoommortaliteit hadden dan de in het land zelf geboren mannen; dit gold zowel voor de steden als voor het platteland en was niet het gevolg van verschil in rookgewoontes. De longcarcinoommortaliteit voor in Zuid-Afrika geboren plattelandsbewoners-niet-rokers bleek zeer klein te zijn (8 op 100.000). Ook bij rokers tot 20 sigaretten dd. op het platteland bleek de longcarcinoommortaliteit voor in Zuid-Afrika geboren mannen nog zeer klein te zijn (13 op 100.000). Bij meer roken of bij verhuizing naar een stedelijke omgeving, nam het risico toe. Bij de Britse immigranten vond hij een hogere longcarcinoommortaliteit in elk woongebied en in elke rookcategorie. Bij vergelijking met de getallen van STOCKS uit Engeland lag de longcarcinoommortaliteit in Engeland onder niet-rokers 2—3 maal hoger dan onder in Zuid-Afrika geboren mannen, die 1—20 sigaretten per dag rookten. Als hij de longcarcinoommortaliteit onder de Britse immigranten berekende op basis van de getallen, die hij vond onder de plattelandsbevolking van Zuid-Afrika in de diverse rookcategorieën, dan zou deze mortaliteit slechts 15% bedragen van wat in werkelijkheid gevonden werd. Dean concludeert uit zijn onderzoek, dat de „airpollution” in Engeland een grote invloed heeft op het ontstaan van longcarcinoom.

Volgens hem kan men zonder groot risico òf matig roken òf luchtverontreiniging verdragen, maar niet beide samen.

EASTCOTT (1956) vond ook in Nieuw-Zeeland een 75% hogere longcarcinoommortaliteit onder de Britse immigranten dan onder de in Nieuw-Zeeland geboren mannen, als de immigratie na het 30ste levensjaar plaatsvond. Ook hier waren de rookgewoontes onder beide groepen gelijk.

PASSEY (1962) concludeert uit de gegevens van deze beide onderzoeken uit Zuid-Afrika en Nieuw-Zeeland, dat het klimaat via zijn effect op de toestand van de atmosfeer in de steden en via zijn invloed op de chronische aandoeningen van de tractus respiratorius indirect van invloed is op de longcarcinoommortaliteit, maar niet rechtstreeks via carcinogene substanties.

Samenvattend kan men dus zeggen, dat vooral in Engeland een duidelijke correlatie is gevonden tussen „air pollution” en longcarcinoom, hoewel minder sterk dan voor het roken geldt (bij ernstige luchtverontreiniging wordt de kans op het krijgen van longcarcinoom plm. 2 maal zo groot als bij het ontbreken van deze factor, bij sterk roken wordt het risico zeker 10 maal zo groot als bij niet-rokers).

Hoe deze factor werkt is echter niet zeker en dit hoeft niet een directe werking van carcinogene substanties te zijn, maar kan ook gaan langs een specifieke weg, bijv. doordat het aantal chronische aandoeningen van de tractus respiratorius toeneemt met de luchtverontreiniging.

#### **b. Enkele argumenten tegen een causaal verband tussen luchtverontreiniging en bronchuscarcinoom**

Niet iedereen vond een duidelijke „stadsfactor” bij het longcarcinoom (o.a. DOLL niet, 1953). Ook DORN (1943) vond in Amerika geen correlatie tussen longcarcinoom en de graad van luchtverontreiniging in diverse steden. Evenmin vonden WYNDER en CORNFELD (1953) een significant stad-plattelands verschil tussen artsen met longcarcinoom en artsen, die als controle dienden. Sommige schrijvers vonden bij teearbeiders, schoorsteenvegers en machinisten meer longcarcinoom dan te verwachten was (o.a. KENNAWAY en KENNAWAY 1951). WYNDER en GRAHAM (1951) en DOLL (1953) vonden echter *geen* verband van longcarcinoom met blootstelling aan geteerde wegen en stedelijk stof van dien aard, dat dit de toename van het longcarcinoom ook maar enigszins zou kunnen verklaren.

DOLL (1958) merkt op, dat de stedelijke factor de twee seksen verschillend schijnt te hebben beïnvloed, terwijl men, als algemene luchtverontreiniging een rol van belang zou spelen, een gelijke invloed op beide seksen zou mogen verwachten.



KAPLAN (1959) vond in een onderzoek bij spoorwegpersoneel onder kantoorbeambten zeker net zo frequent longcarcinoom als onder degenen, die aan uitlaatgassen van dieselmotoren waren blootgesteld.

DUNGAL (1961) stelde op IJsland de laatste jaren een stijging van het aantal longcarcinomen vast, samengaand met een gestegen sigarettenverbruik. Deze stijging vond plaats, terwijl Reykjavik vóór 1943 met steenkool of olie werd verwarmd en na die tijd via de gemeentelijke centrale warmwatervoorziening uit bronnen, dus zonder de „air pollution” van vroeger. Dit pleit dus tegen luchtverontreiniging als belangrijke etiologische factor.

WYNDER, FERRARI en FORTI (1961) vonden in Venetië, een stad met minimale luchtverontreiniging (geen autoverkeer, weinig industrie) een stijging van het aantal longcarcinoomgevallen in de laatste jaren, die even groot of groter is dan in de rest van Italië, ook hier weer samengaand met de stijging van het sigarettenverbruik.

WYNDER en HAMMOND (1962) merken ten aanzien van het verband tussen longcarcinoom en luchtverontreiniging op:

- 1 Over het algemeen zijn de percentages longcarcinoom in een stedelijk milieu nog niet 2 maal zo groot als op het platteland.
- 2 De „stadsfactor” zou wel eens niet het gevolg kunnen zijn van „air pollution” maar van andere variabelen, o.a. betere registratie van longcarcinoomgevallen, verschillen in rookgewoontes en beroep, verhuizen van longcarcinoompatiënten van het land naar de stad.

De resultaten van het experimentele onderzoek zijn tegenstrijdig.

CAMPBELL (1936, 1943) vond bij langdurige stofinhalatie longcarcinomen bij muizen, vooral als teer werd toegevoegd. Ook traden longtumoren op na penselen van de muizenhuid met teer. Sommige onderzoekers gelukte het ook door intrapulmonale injecties van teerstoffen longcarcinoom op te wekken (KIMURA 1923, SHIMKIN 1939). Bij muizen treden echter vrij vaak spontane carcinomen op, waardoor het beoordelen van de resultaten bemoeilijkt wordt. Zekerheid over de carcinogene werking van luchtverontreiniging bestaat er dus niet.

#### *7. Chronische aspecifieke longaandoeningen (chronische bronchitis) en bronchuscarcinoom*

Chronische aspecifieke longaandoeningen worden in de literatuur af en toe vermeld als mogelijke etiologische factor bij het longcarcinoom. FRIEDLANDER (1885), ASKANAZY (1919), FISCHER-WASELS (1936), SIMONS (1937), KLOTZ (1938) menen dat deze aandoeningen via „chronische prikkeling”,

met regeneratie- en proliferatieprocessen gepaard gaande, tot longcarcinoom kunnen leiden. EWING (1938) en KLOTZ (1938) vonden veel chronische bronchitis in de anamnese van longcarcinoompatiënten en KLOTZ vond ook veel chronische ontstekingsprocessen bij obductie van deze patiënten.

FISCHER-WASELS, SIMONS en KLOTZ geloven aan een hereditaire predispositie, die hierbij een rol speelt.

Vaak wordt ook de mening naar voren gebracht dat de „prikkeling” van het ontstekingsproces via metaplasie tot carcinoom leidt (FROMMEL 1927, WAHL 1927, KATZ 1927, SIMPSON 1929, FISCHER-WASELS 1936). FROMMEL vond 21 maal chronische bronchitis al of niet met ectasieën en emfyseem op 41 longcarcinoomgevallen.

HUGUÉNIN (1928) vermeldt het vóórkomen van preëxistente longaandoeningen als recidiverende bronchitis bij een aantal gevallen van longcarcinoom, maar acht deze aandoeningen slechts van secundair belang.

STAEHELIN (1925) vond in 60% van de gevallen een voorafbestaand longlijden bij het bronchuscarcinoom en in 22 van 57 gevallen een reeds jaren bestaand chronisch hoesten. Bij 15 van 35 obductiegevallen werd longemfyseem gevonden. In 1942 vermeldt hij preëxistente longaandoeningen, inclusief tuberculose en pneumoconiose bij 47% van 115 longcarcinoomgevallen.

CRAVER (1935) noemt o.a. chronische bronchitis en bronchiëctasie als mogelijke etiologische factoren bij het longcarcinoom.

WITTEKIND en STRUDER (1953) vonden een frequent samengaan van plaveiselcelmetaplasie met chronische bronchitis.

MACKLIN en MACKLIN (1940) wijzen echter chronische bronchitis als causale factor bij het longcarcinoom af om de volgende redenen:

- a Bronchuscarcinoom kan zelf chronische bronchitis geven.
- b Chronische bronchitis is een diffuus proces, terwijl longcarcinoom zich op één plaats ontwikkelt.
- c Chronische bronchitis „heeft geen voorkeur voor het mannelijk geslacht”, en longcarcinoom wel.
- d Chronische bronchitis zou niet vaker in de anamnese van longcarcinoompatiënten voorkomen dan bij patiënten met andere ziekten (hoewel ze zelf chronische bronchitis bij 50% van hun longcarcinoompatiënten vermelden!).

Astma zou volgens MACKLIN en MACKLIN het gevolg kunnen zijn van longcarcinoom. Bovendien zeggen ze, dat er geen bewijs is, dat astma en bronchuscarcinoom vaker samengaan dan te verwachten is, evenmin als emfyseem en longcarcinoom.

SWIERENGA (1954) vermeldt, dat het grote aantal chronische hoesters onder de patiënten met plaveiselcelcarcinoom van de long hem is opgevallen.

BRESLOW c.s. (1954) vonden, dat bij longcarcinoompatiënten een „rokershoest” al vele jaren vóór het optreden van het carcinoom 2 maal zo frequent voorkwam als onder controlepersonen.

LÖHR en WAGNER (1955) vonden een verband tussen „chronische bronchitis” en plaveiselcelcarcinomen, die meestal centraal gelokaliseerd waren, en tussen „pneumonie” in de anamnese en het perifere carcinoomtype, naast een verband tussen roken en plaveiselcelcarcinoom. Ze beschouwen de voorafgaande longaandoeningen als „exogene noxe.”

CASE en LEA (1955) gingen het verband na tussen mosterdgasvergiftiging, chronische bronchitis en longcarcinoom. Daartoe onderzochten ze gepensioneerde militairen uit de eerste wereldoorlog, die met dit gas in aanraking waren geweest. Bronchitis, emfyseem, bronchiëctasieën en longfibrose waren bij hen meestal de oorzaak van hun pensionering (81%). Ze gingen daarom ook nog een groep gepensioneerde militairen met bronchitis na, die niet met mosterdgas in aanraking waren geweest. Tenslotte onderzochten ze een groep ex-militairen die pensioen genoten op grond van het verlies van een extremiteit. Ook deze groep was niet aan mosterdgas blootgesteld geweest. In elke groep werd de reëel gevonden mortaliteit vergeleken met de te verwachten mortaliteit. Als basis voor deze laatste waarde gebruikten ze de gegevens over de mannelijke bevolking van Engeland en Wales, gecorrigeerd wat betreft de leeftijd.

Ze vonden in de „mosterdgasgroep” 29 carcinomen van long en pleura, tegen te verwachten 14, een zeer significant verschil. Bronchitis vonden ze in deze groep 217 maal tegen te verwachten 21 maal, een excessief verschil.

De „bronchitisgroep” zonder mosterdgascontact gaf echter een even groot verschil te zien tussen het aantal gevonden en het aantal verwachte longcarcinomen. In de amputatieserie vonden ze daarentegen geen groter aantal longcarcinomen dan te verwachten was. Ze concluderen, dat chronische bronchitis en niet het mosterdgas als zodanig, gepaard gaat met een toegenomen kans om longcarcinoom te krijgen.

RAKOV (1957) wijst op het belang van chronische ontstekingsprocessen in de long voor de etiologie van het longcarcinoom. Hij beschouwt deze als gevolg van exogene noxen als roken, beroep, air pollution. Hij adviseert deze ontstekingsprocessen vroegtijdig en adequaat te behandelen.

FINKE (1956, 1957, 1958) vond veel chronische respiratoire aandoeningen bij longcarcinoompatiënten en acht deze van belang voor de etiologie van het bronchuscarcinoom. Hij beschouwt alle respiratoire aandoeningen (gas-

vergiftiging, tuberculose, pneumonie, influenza) als mogelijk carcinogeen. Bij herhaling van de aandoening treedt volgens hem steeds opnieuw proliferatie op met kans op maligne degeneratie. Hij beschouwt een chronische hoest als het gevolg van ziekte van de bronchiaalboom. Dit chronisch hoesten komt nl. slechts voor bij ongeveer 10% van de volwassenen, een veel lager percentage dan dat van de rokers. Hij wijst ook op de influenzapandemie, „die veel chronische longziekten zou hebben doen ontstaan”. Verder vestigt hij er ook de aandacht op, dat chronische bronchitis, astma, bronchiectasieën veel meer bij mannen dan bij vrouwen voorkomen, evenals het longcarcinoom.

Patiënten met chronische pulmonale aandoeningen worden tegenwoordig ouder dan vroeger, hetgeen een stijging van het aantal longcarcinoomgevallen zou kunnen verklaren. Andere factoren als beroep en roken spelen volgens hem hiernaast ook een rol.

Hieronder volgen enkele cijfers van FINKE uit 1958. Bij in totaal 86 longcarcinoompatiënten vond hij:

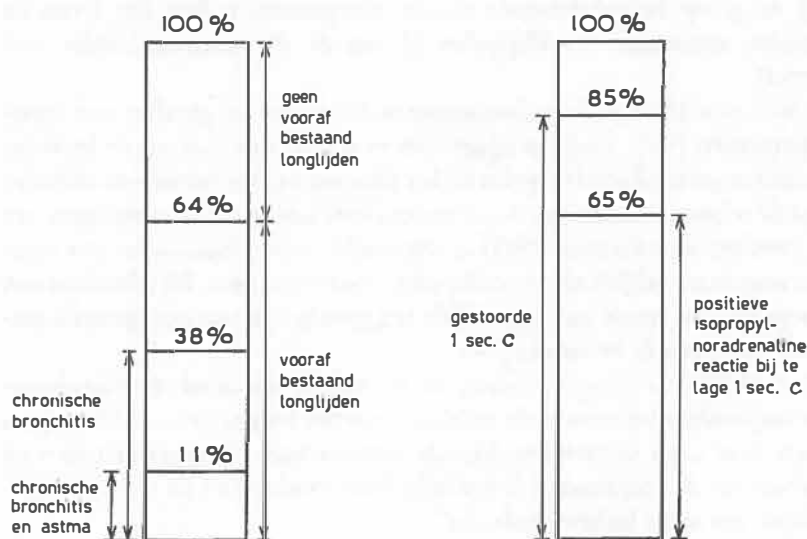
chronische bronchitis . . . . .	56
chronische bronchitis met chronisch astma . . . . .	27
chronische longtuberculose . . . . .	6
silicose of gasvergiftiging in de eerste wereldoorlog. . . . .	3

Een derde deel had astma en bronchitis, en ruim 90% was chronisch hoester. Influenza, al of niet met pneumonie, in de jaren 1918—1920 vond hij in meer dan de helft van de gevallen (52%); bij 86 op leeftijd en sekse gemaakte controlepersonen slechts half zo vaak. Van de 86 controlepersonen had 30% bronchitis (carcinoomgroep 65%); chronisch astma en bronchitis 7% (carcinoomgroep 30%); tuberculose 2 patiënten (carcinoomgroep 6 patiënten). Volgens de ziektestatistiek van New York heeft volgens FINKE 15% van de oudere mensen tuberculose, bronchitis, astma, of bronchiectasieën, dit is ongeveer een kwart van wat bij de longcarcinoompatiënten werd gevonden.

GYURECH-VÁGÓ en SCHERRER (1958) gingen 126 longcarcinoompatiënten na, waarvan 113 histologisch bewezen. 81 patiënten (64%) hadden een pulmonale voorgeschiedenis. 33 maal (26%) vermeldde de anamnese recidiverende pneumonieën, longtuberculose of pleuritis; 48 (38%) hadden chronische recidiverende bronchitis meer dan 4 jaar vóórdat het carcinoom gediagnostiseerd werd; 14 hiervan (11%) hadden tevens astma.

Zij deden ook eenvoudige longfunctieproeven, nl. V.C. en 1 sec. capaciteit vóór en na inhalatie van isopropylnoradrenaline (aleudrine). Een expiratie-

stoornis bleek 107 maal te bestaan (85%); 85 maal maten ze een positief effect; 44 patiënten hadden diffuse „bronchitische ronchi”. Ook na radicale resectie bleef de astmacomponent in de longfunctie aantoonbaar. Ze beschouwen dan ook het astma en de gestoorde 1 sec. capaciteit als primair aan het longcarcinoom en niet als gevolg hiervan. Bij 110 van hun 126 longcarcinoompatiënten namen GYURECH en SCHERRER de rookanamnese op; 100 waren matige tot sterke rokers, 10 rookten slechts spaarzaam; van deze 10 hadden 9 astmatische bronchitis. Ook werden bij autopsie vaak emfyseem en bronchiëctasieën buiten het tumorgebied gevonden. Volgens GYURECH-VÁGÓ en SCHERRER zou astmatische bronchitis tot carcinoom leiden via een proces van destructie, proliferatie, littekenvorming en metaplasie. Goede behandeling van astmatische bronchitis, beperking van het roken, en het kiezen van een geschikt beroep voor deze mensen verdient aanbeveling.



GRAFIEK 6

Schema volgens GYURECH-VÁGÓ en SCHERRER van voorafgaand longlijden bij bronchuscarcinoompatiënten (1958).

REID en FAIRBAIRN (1958) vonden onder wegens bronchitis voortijdig gepensioneerde postboden een hogere mortaliteit aan carcinoom van de luchtwegen dan te verwachten was (in 1953 onder de leeftijdsgroep van 50—59 jaar 12 tegen te verwachten 3). Zij schrijven dit echter toe aan een mogelijk verband met het roken; dit, hoewel zij zelf het roken niet nagingen. Ze ver-

wijzen in dit verband naar de bevindingen van DOLL en HILL.

Over het samengaan van bronchiëctasieën en longcarcinoom zijn de meningen verdeeld. KAHLAU (1954) zegt, dat de gegevens op dit punt elkaar tegenspreken; TUTTLE en WOMACK (1934) zagen op 76 bronchiëctasiepatiënten in de carcinoomleeftijd slechts éénmaal een bronchuscarcinoom; GRAHAM c.s. (1935) menen ook, dat bronchuscarcinoom en ectasie slechts zelden samengaan.

VOSSENAAR (1961) beschreef zgn. „tumourlets” in bronchioli van wegens bronchiëctasie gereseceerde longdelen, grootcellig of meer fusiform van karakter. Deze laesies zijn echter hyperplastische proliferaties en worden nooit maligne volgens hem. Ze gaan steeds samen met acute en chronische ontstekingsprocessen.

SCHUBERT c.s. (1962) vonden in een obductiemateriaal bij 10% van de bronchiëctasiegevallen een primair bronchuscarcinoom, voornamelijk echter bij de groep bronchiëctasieën zonder symptomen tijdens het leven en zonder astmatische verschijnselen (2 van de 20 patiënten hadden wel astma).

In hun serie bleek de bronchuscarcinoomfrequentie bij gevallen met bronchiëctasieën 100% hoger te liggen dan te verwachten was, als de bronchiëctasieën geen rol zouden spelen bij het ontstaan van het carcinoom. Behalve dat de ectasie secundair aan de tumor kan ontstaan, zien zij in navolging van KARTAGENER en GRUBER (1947) in chronische ontstekingsreacties met regeneratie een mogelijkheid tot predispositie voor carcinoom. Zij achten het ook mogelijk, dat ectasie en tumor beide een gevolg zijn van „congenitale verandering” van de bronchiaalboom.

LITTLE (1961) wijst op het belang van het nagaan van de rol van voorafgaande respiratoire infecties in de etiologie van het longcarcinoom en volgens hem is er „een verbazingwekkende symmetrische divergentie tussen de curves van de toegenomen longcarcinoommortaliteit en de dalende mortaliteit aan acute luchtweginfecties”.

FRENZEL en SCHULZ (1962) vonden veel chronische pulmonale aandoeningen onder hun longcarcinoompatiënten (emfyseem, chronische bronchitis, astma, recidiverende pneumonieën). Van hun 608 longcarcinoompatiënten hadden 53% in dit opzicht een positieve anamnese. In 8,3% van de gevallen vonden ze een samengaan met tuberculose. Zij achten het mogelijk, dat chronische bronchitis samenhangt met roken en luchtverontreiniging en dat beide laatstgenoemde factoren via deze specifieke weg tot het ontstaan van longcarcinoom leiden.

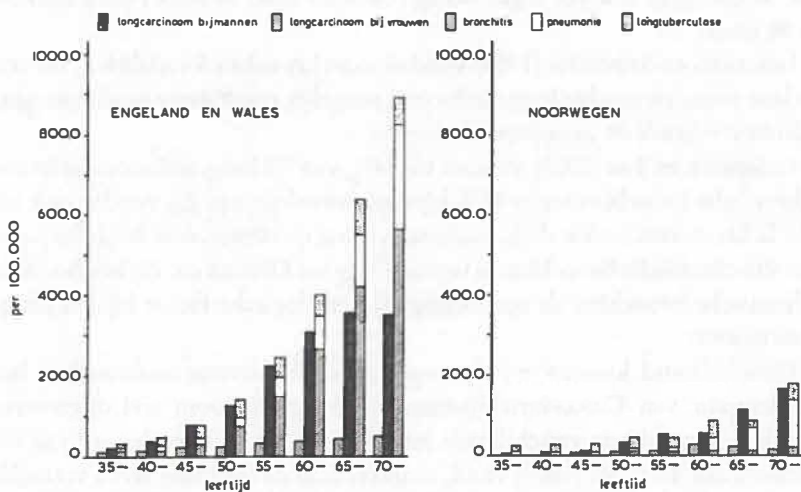
PASSEY (1962) zoekt eveneens een verband tussen chronische respiratoire



aandoeningen, waarvan hij chronische bronchitis de belangrijkste acht, en longcarcinoom.

Klimaat, luchtverontreiniging en roken kunnen van belang zijn via het optreden van deze chronische luchtwegaandoeningen. Hij vestigt er de aandacht op, dat de mortaliteit van chronische longziekten (bronchitis, pneumonieën en tuberculose) samenhangt met de mortaliteit aan carcinoom van de ademhalingswegen in diverse landen. In Engeland en Finland bijvoorbeeld is er een hoge longcarcinoommortaliteit, en eveneens een hoge mortaliteit aan chronische longziekten, terwijl in Noorwegen de mortaliteit zowel aan carcinoom van de ademwegen als aan chronische longaandoeningen laag is (zie grafiek 7).

De conclusie van PASSEY is, dat longcarcinoom niet het gevolg is van carcinogenen, maar dat het een „natuurlijke” vorm van carcinoom is, en het gevolg van veranderde condities in een beschadigde tractus respiratorius.



GRAFIEK 7

Carcinoom van de luchtwegen en chronische respiratoire aandoeningen in 1955 in Engeland en Wales en in Noorwegen. Naar Passey (1962).

Chronische respiratoire aandoeningen, vooral chronische bronchitis, kunnen mogelijk ten dele de verschillen in longcarcinoommortaliteit in diverse landen verklaren. Als speculatie oppert hij de mogelijkheid, dat excessieve mucussecretie verantwoordelijk zou kunnen zijn voor veel longcarcinomen. Mucus zou het epitheel bedekken en de normale uitwisseling van gassen en vloeistoffen van de cellen bemoeilijken.

DOLL en HILL (1952) vonden meer longontsteking en chronische bronchitis in de anamnese van longcarcinoompatiënten dan van controlepersonen.

Zij menen echter, dat patiënten met ziekteverschijnselen van de luchtwegen zich ook hun vroegere respiratoire aandoeningen beter zouden herinneren. Etiologisch verband tussen vroegere respiratoire aandoeningen en longcarcinoom leggen ze dus niet.

In de Franse enquête van DENOIX c.s. (1958) over de etiologie van het bronchuscarcinoom werden 4 factoren gevonden, die naast het roken een rol leken te spelen in de etiologie van het longcarcinoom, namelijk chronische bronchitis, koffieverbruik, een carieus gebit en oorlogsgassen. Chronische bronchitis en een slecht gebit zouden volgens deze schrijvers het risico om longcarcinoom te krijgen voornamelijk verhogen bij samengaan met matig of sterk roken. Op zichzelf zouden deze factoren veel minder sterk met het bronchuscarcinoom verbonden zijn dan het roken. Ze vergroten het risico nl. slechts plm. 2 maal, tegen matig roken 10 maal en sterk roken zelfs 30 à 40 maal.

LOMBARD en SNEGIREFF (1959) vonden naast het roken 3 variabelen, die een relatie toonden met het longcarcinoom, namelijk respiratoire aandoeningen, alcoholverbruik en „outdoor” beroepen.

CAMPBELL en LEE (1963) vonden bij 74% van 99 longcarcinoompatiënten chronische bronchitis tegen 45% bij een controlegroep. Zij vonden ook bij de lichte rokers onder de bronchuscarcinoompatiënten deze hoge frequentie van chronische bronchitis, in tegenstelling tot DENOIX c.s. Zij beschouwen chronische bronchitis als een belangrijke etiologische factor bij het longcarcinoom.

Concluderend kunnen we dus opmerken, dat diverse onderzoekers het samengaan van CARA-verschijnselen met longcarcinoom wel opgemerkt hebben, maar dat ze verschillende interpretaties geven over de aard van dit samengaan. ROUING (1960) vond, zoals reeds in de inleiding werd vermeld, in deze kliniek frequent „chronische eosinofiele bronchitis” (CARA) bij het longcarcinoom; hij beschouwt CARA als een constitutionele aandoening en meent dan ook, dat deze constitutie een etiologische rol speelt bij het longcarcinoom.

Hiermee komen wij in ons literatuuroverzicht aan de bespreking van erfelijke en constitutionele factoren bij het longcarcinoom.

#### *8. Erfelijkheid en constitutie in de etiologie van het bronchuscarcinoom*

Erfelijke en constitutionele factoren kunnen op de volgende wijzen een rol spelen in de etiologie van het longcarcinoom:



- a Het carcinoom zelf zou aan erfelijke factoren gebonden kunnen zijn.
- b Andere bij het longcarcinoom als etiologisch moment werkzame factoren hebben een constitutionele basis. Met name voor het roken zou dit kunnen gelden.

Het is ook mogelijk, dat deze factoren additief of synergistisch beide een rol spelen.

#### **a. Erfelijke factoren bij het carcinoom**

Bij dierexperimenten vonden *SLYE c.s.* (1914) dat spontane longtumoren in het overgrote deel der gevallen bij die muizen voorkwamen, bij wie ook carcinoom in het voorgeslacht voorkwam. Zij menen, dat aspecifieke ontstekingsprocessen bij deze dieren met meer hyperplasie en kans op maligne regeneratie gepaard gaan dan bij niet met carcinoom belaste stammen.

*WINTERNITZ c.s.* (1920) zijn van mening, dat muizen met frequente chronische ontstekingsprocessen van de long ook in een hoger percentage spontane neoplasma's van de long hebben.

*MURPHY en STURM* (1925) beschrijven muizenstammen, die meer en die minder frequent spontane longtumoren ontwikkelen.

*BITTNER* (1938) vermeldt, dat de gevoeligheid van muizen voor spontane longtumoren een dominant erfelijke factor zou zijn.

Ook *MACKLIN en MACKLIN* (1940) wijzen op het feit, dat bepaalde stammen proefdieren frequent longtumoren ontwikkelen.

*SHIMKIN* (1940) en *CAMPBELL* (1943) vermelden de mogelijkheid om muizenstammen te kweken, die zeer resistent zijn tegen of zeer gevoelig zijn voor het krijgen van longtumoren.

Muizen hebben het frequent voorkomen van longtumoren met de mens gemeen, maar dit zijn een heel ander soort tumoren dan die, welke we meestal bij de mens zien. Ze zijn meestal subpleuraal gelegen en bevatten epitheliale elementen naast sarcomateuze gedeelten en metastaseren slechts weinig (*WELLER c.s.* 1941). We mogen dus bevindingen bij muizen niet zonder meer analoog achten aan wat bij de mens gebeurt.

Bij de mens vond *SCHWYTER* (1928) congenitale misvormingen in het gebied van de tumor bij 6 gevallen van longcarcinoom. Hij concludeert daaruit, dat erfelijkheid, endogene dispositie of ontwikkelingsstoornissen een rol spelen bij het ontstaan van longcarcinoom.

Ook *FISCHER-WASELS* (1936) denkt, dat aangeboren weefselmisvormingen voor longcarcinoom kunnen predisponeren.

*WELLER* (1929) meent, dat hereditieit een significante etiologische factor is

bij longcarcinoom. Hij voorspelt dat „the development of carcinoma of the lungs may be found to be due to an inheritable intrinsic predisposition, which may be activated by a variety of chronic irritative factors”.

Bij longcarcinoompatiënten worden soms ook nog elders in het lichaam benigne of maligne tumoren gevonden. WEGELIN (1942) vond in 21,4% echte tumoren van een ander orgaan bij gevallen van longcarcinoom.

GOODHART (1959) stelt in een artikel „cancerproneness and lungcancer”, dat sigarettenroken een voorname factor is bij het ontstaan van longcarcinoom, maar dat toch 9 van de 10 zware rokers geen longcarcinoom krijgen. Volgens hem heeft de populatie een heterogene gevoeligheid voor longcarcinoom. De „gevoelige” groep krijgt de ziekte bij een relatief laag „prikkel-niveau”. Diegene, die nu aan longcarcinoom sterft, zou anders misschien wat later aan een andere vorm van carcinoom gestorven zijn, en dus niet de normale levensverwachting hebben. Er zijn volgens hem vloeiende overgangen van meer naar minder gevoelig, zowel bij de mens als bij het proefdier. Als een groep aan een speciale prikkel blootstaat, ontstaat bij het gevoelige individu het carcinoom daar, waar de prikkel werkt. GOODHART stelt, dat „cancerprone” niet-rokers wat langer leven, maar dan toch aan een carcinoom van een ander orgaan sterven, dat door een andere prikkel wordt veroorzaakt.

Bij vrouwen vindt men wel een stijging van het aantal bronchuscarcinoompatiënten, maar niet zo’n sterke toename als men zou verwachten op basis van de toegenomen hoeveelheid gerookte tabak. Dit zou met de „cancerproneness” te maken kunnen hebben. Bij vrouwen zou vaak de drempel voor mamma- of uteruscarcinoom eerder bereikt zijn, dan die voor het longcarcinoom t.g.v. het roken. Sigarettenroken is volgens GOODHART een belangrijke exogene factor, maar het is de vraag, of de mensen, die tengevolge van dit roken aan longcarcinoom sterven, anders niet op betrekkelijk korte termijn aan een andere vorm van carcinoom zouden zijn gestorven.

Over familiair voorkomen van het longcarcinoom bij de mens is in de literatuur niet veel te vinden. KEMP (1948) vermeldt het bronchuscarcinoom niet bij zijn overzicht over tumoren met een erfelijk karakter.

HARVALD en HAUGE (1963) vonden bij 6893 Deense tweelingparen 1038 gevallen van carcinoom. Bij de monozygote paren vonden zij niet vaker een carcinoom bij beide partners dan bij de dizygote. Zij concluderen hieruit, dat er geen grote genetische invloeden kunnen bestaan. Het aantal longcarcinomen in hun materiaal was te klein om voor deze specifieke lokalisatie een conclusie te kunnen trekken.

Onlangs beschreven TOKUHATA en LILIENFELD (1963) een familiair voorko-

men van longcarcinoom. Zij vergeleken families van longcarcinoompatiënten met die van op leeftijd, ras, sekse en woonplaats gematchte controlepersonen. De carcinoommortaliteit was zowel onder de mannelijke als onder de vrouwelijke verwanten van de carcinoompatiënten significant hoger dan bij de controles. Van de carcinomen bij de verwanten van de longcarcinoomgroep was 32% in de tractus respiratorius gelokaliseerd, tegen 20% van de carcinomen bij de verwanten van de controlepersonen. Het verschil was significant. Verder vonden ze een significant hogere mortaliteit aan respiratoire aandoeningen onder de verwanten van de carcinoomgroep dan van de controlegroep, ook als er rekening werd gehouden met verschil in rookgewoontes, leeftijd en sekse.

Een dergelijk verschil in mortaliteit aan respiratoire aandoeningen van niet-maligne aard vonden ze niet tussen de echtgenotes van de longcarcinoomgroep en de controlegroep, zodat het waarschijnlijk is, dat het verschil tussen de verwanten van de carcinoomgroep en de controlegroep voortkomt uit een genetische factor „gevoeligheid voor respiratoire aandoeningen” en niet uit een milieufactor. Wat de longcarcinoommortaliteit betreft vonden ze 36 longcarcinomen bij verwanten van 270 longcarcinoompatiënten en 10 bij verwanten van een gelijk aantal controlepersonen.

Deze extra mortaliteit was aanwezig zowel onder rokers als onder niet-rokers. Het verschil in risico was echter het grootst tussen de niet-sigarettenrokers uit beide groepen. Zij nemen daarom zowel een „rookfactor” aan als een familiale factor.

Als men het relatieve risico van controleverwanten-niet-sigarettenrokers op 1 stelt, krijgt men voor de andere groepen de volgende relatieve risico's om longcarcinoom te krijgen.

Carcinoomverwanten sigarettenrokers	controleverwanten sigarettenrokers	carcinoomverwanten niet-sigarettenrokers	controleverwanten niet-sigarettenroker
13,64	5,25	3,96	1

Het blijkt dus, dat het relatieve risico sterker stijgt dan zuiver additief wanneer de rookfactor en de familiefactor samen voorkomen. Bij mannen leek de rookfactor wat sterker te zijn dan de familiefactor, bij vrouwen was het omgekeerde het geval.

Aangezien noch in longcarcinoommortaliteit noch in mortaliteit aan niet-maligne aandoeningen van de tractus respiratorius verschillen werden gevonden tussen de echtgenoten van de longcarcinoompatiënten en de controlepersonen, geloven de schrijvers eerder aan een genetische factor dan aan een omgevingsfactor.

Er zou een „gastheergevoeligheid” bestaan voor een reeks van aandoeningen van de tractus respiratorius.

## **b. Constitutionele basis van het roken**

Het roken wordt door diverse onderzoekers in verband gebracht met constitutionele kenmerken. Allereerst zijn er op dit gebied onderzoeken gedaan over rookgewoontes van monozygote en dizygote tweelingen.

FISHER(1957, 1958) wijst op een onderzoek betreffende 51 monozygote en 31 dizygote tweelingparen in Duitsland (PROF. VON VERSCHUER). Van de dizygote paren bleek 51% onderling verschillende rookgewoontes te hebben en van de monozygote paren 24%. Daarnaast wijst hij op een Engels onderzoek (DR. E. SLATER), waarbij vrouwelijke tweelingen werden onderzocht. Een groot deel van deze paren leefde na de geboorte van elkaar gescheiden. Van 53 monozygote paren stemden de rookgewoontes 44 maal overeen, van 18 dizygote paren slechts 9 maal. Van 27 monozygote paren, die bij de geboorte gescheiden werden, stemden de rookgewoontes 23 maal overeen, van 26 niet gescheiden monozygote paren 21 maal.

Deze onderzoeken wijzen erop, dat een genetische factor bij het bepalen van de rookgewoontes een rol speelt. Volgens FISHER kan een dergelijk verschil in genotype beter verklaren, waarom het roken van sigaretten meer en van sigaren of pijp minder met longcarcinoom gepaard gaat, dan de opvatting dat het roken rechtstreeks longcarcinoom veroorzaakt.

Ook FRIBERG c.s. (1959) onderzocht de rookgewoontes van monozygote en dizygote tweelingen. Hij wijst eveneens op constitutionele verschillen tussen rokers en niet-rokers, en beschouwt deze verschillen als een belangrijke bron van vergissingen bij de theorie, dat roken een causaal verband heeft met longkanker en hartziekten.

Hij onderzocht 59 monozygote en 59 dizygote tweelingparen, geboren tussen 1900 en 1934 in het universiteitsziekenhuis van LUND. Helpers, die niet wisten of de gegevens afkomstig waren van monozygote of van dizygote paren, schatten de mate van concordantie wat betreft het roken. Dit deden ze aan de hand van gegevens over type tabak, hoeveelheid gerookte tabak, veranderingen hierin, leeftijd waarop met roken werd begonnen en waarop eventueel met roken werd opgehouden. Er bleek een grotere overeenstemming in bovengenoemde rookgewoontes te zijn bij de monozygote dan bij de dizygote tweelingen. Tot dezelfde groep (d.w.z. niet-rokers, ex-rokers, sporadische rokers of regelmatige rokers) behoorden 45 monozygote en 34 dizygote paren. Ook dit onderzoek wijst dus op de invloed van het

genotype, c.q. van constitutionele factoren op de rookgewoontes van de mens.

TODD en MASON (1959) en RAASCHOU-NIELSEN (1960) vonden eveneens een significant grotere concordantie in rookgewoontes bij monozygote dan bij dizygote paren.

Een onderzoek over morfologische constitutie en roken werd verricht door SELTZER (1963). Hij nam antropometrische maten uit 1942 van een groep studenten van het Harvard College als basis. De rookgewoontes werden in 1959 door middel van een vragenlijst nagegaan. De studenten waren toen al 13 jaar afgestudeerd en gemiddeld 35 jaar oud; 81% beantwoordde de vragenlijst. Er waren 234 niet-rokers en 688 rokers. Het bleek, dat de maten bij rokers gemiddeld groter waren dan bij niet-rokers. Rokers zijn volgens hem groter en zwaarder, hebben grotere dimensies van hoofd, gelaat, schouders, borst, heup, hand. Rokers zijn smaller van schouderbreedte, kleiner van hoofdomvang en kleiner van gelaatsbreedte t.o.v. borstomvang. De gevonden verschillen waren het grootst tussen niet-rokers en sigarenrokers, iets kleiner tussen niet-rokers en pijprokers en het kleinst tussen niet-rokers en sigarettenrokers. Als hij de sigarettenrokers in groepen indeelde naar gelang van het aantal per dag gerookte sigaretten, toonden al deze groepen dezelfde tendens t.o.v. niet-rokers, maar het was niet zo, dat de verschillen groter werden naarmate er meer gerookt werd. Hij concludeert, dat er definitieve verschillen zijn gevonden tussen rokers en niet-rokers wat betreft bepaalde morfologische kenmerken, maar dat de rokers zelf een heterogene groep vormen.

Morfologische kenmerken horen tot het fenotype, hebben echter een sterke genetische component. Er zijn dus genetische verschillen tussen rokers en niet-rokers. Rookgewoontes worden, ten dele althans, bepaald door de biologische of genetische „make up” van het individu volgens deze schrijver. Maar dan is ook de mogelijkheid aanwezig, dat constitutionele factoren langs deze weg een rol spelen bij de genese van het longcarcinoom. Als men deze factoren nader kon definiëren, zou men juist bij personen met een dergelijke constitutie voorzichtig moeten zijn met roken en de uitoefening van bepaalde beroepen.

Ook emotionele en persoonlijkheidsfactoren heeft men onderzocht in verband met de rookgewoontes.

LILIENFELD (1959) onderzocht een „sample” van de volwassen bevolking van Buffalo, N.Y. Hij „matchte” groepen sigarettenrokers en niet-rokers wat betreft leeftijd, sekse, ras en sociale klasse. Sigarettenrokers bleken vaker te trouwen, vaker te verhuizen, meer van beroep te wisselen, vaker in een

ziekenhuis te worden opgenomen en meer aan sport te doen dan niet-rokers. De mate, waarin de sigarettenrokers in deze opzichten van niet-rokers verschillen, was evenwel niet groot genoeg om de hoge graad van associatie tussen longcarcinoom en roken langs deze weg te kunnen verklaren.

EYSENCK c.s. (1960) gingen eveneens na, of er verschillen in genotype bestaan tussen rokers en niet-rokers. Hij geeft de volgende hypothetische mogelijkheden:

- 1 Rokers zijn meer extrovert dan niet-rokers. Extroverte persoonlijkheden concentreren zich op objecten uit de buitenwereld, zoals o.a. het roken, terwijl introverte mensen meer met hun eigen gedachtenwereld en andere „interne” aangelegenheden bezig zijn.
- 2 Rokers zijn minder rigide dan niet-rokers. Roken wordt nl. als alle plezierige bezigheden als licht zondig beschouwd en zou daarom door de rigide, puriteinse persoonlijkheid worden vermeden.
- 3 Rokers zijn meer neurotisch dan niet-rokers. Neurotische mensen zouden hun emotionele instabiliteit o.a. via het roken kunnen afreageren.

Een empirisch onderzoek met uitgebreide vragenlijst op het gebied van bovengenoemde kenmerken werd door hem verricht bij 2360 mannen, die gerangschikt werden tot vergelijkbare groepen wat betreft leeftijd, sociale klasse en rookgewoontes. Hij vond, dat:

mogelijkheid no. 1 (rokers zijn meer extrovert) sterk werd bevestigd, mogelijkheid no. 2 (rokers zijn minder rigide) een zwakke bevestiging vond,

mogelijkheid no. 3 (rokers zijn meer neurotisch) niet bevestigd werd.

Pijprokers bleken van de onderzochte groepen de meest introverte mensen te zijn. Hij vond dus een bevestiging van de hypothese, dat er verschillen in genotype bestaan tussen rokers en niet-rokers en eveneens tussen pijp- en sigarettenrokers.

Samenvattend kunnen we zeggen, dat er aanwijzingen zijn dat het o.a. samenhangt met de genetische „make up”, of men wel of niet rookt, hoeveel men rookt en of men sigaren, sigaretten of pijp rookt.

## HOOFDSTUK III

### Eigen Onderzoek

#### A. DEFINITIES EN BEGRIPPEN

##### 1. *Cara*

Op het gebied van de CARA heerst in de literatuur nog een grote verscheidenheid van terminologie.

In een rapport van de Gezondheidsraad (1961) wordt dan ook gezegd: „Omdat helaas telkens weer blijkt, dat wel dezelfde woorden worden gebruikt, doch dat hieraan niet dezelfde betekenis wordt toegekend, is een algemeen erkende nomenclatuur op het gebied van astma en allergie wel zeer noodzakelijk”.

Voor de onderlinge vergelijkbaarheid van allerlei onderzoeken is het nodig, dat door verschillende onderzoekers dezelfde term in dezelfde betekenis wordt gebruikt, en dat niet alleen nationaal, maar ook internationaal. Daarom poogt men te komen tot een algemeen aanvaarde operationele definitie van chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen (CARA). Als operationele definitie, die met eenvoudige technieken gehanteerd kan worden, kan dienen:

Een patiënt wordt beschouwd lijdende te zijn aan een chronische aspecifieke respiratoire aandoening (CARA) van de onderste luchtwegen, indien hij of zij één of meer van de volgende verschijnselen vertoont:

- a aanvalsgewijs optredende of voortdurend aanwezige kortademigheid, eventueel van wisselende intensiteit;
- b gedurende tenminste twee achtereenvolgende jaren op de meeste dagen van tenminste drie maanden per jaar hoesten en/of opgeven van sputum.

Deze symptomen doen zich dikwijls voor zonder dat andere ziekteverschijnselen aanwezig zijn. Zij kunnen echter ook gelijktijdig voorkomen met andere, meer omschreven ziekten die, hetzij direct, hetzij indirect het respiratoire apparaat beïnvloeden. Hierbij is te denken aan:

- 1 gelokaliseerde of gegeneraliseerde longziekten, zoals tuberculose, morbus Besnier Boeck, pneumoconiosen, bronchiëctasie door corpus alienum,



- cystelung, neoplasmata, collageenziekten, gegeneraliseerde longfibrose en granulomata;
- 2 primaire ziekten van het circulatieapparaat of van de nieren;
  - 3 ziekten van de borstwand;
  - 4 ziekten van de bovenste luchtwegen (bijv. laryngitis, bijholteaandoeningen);
  - 5 neurosen (bijv. hyperventilatiesyndroom).

Indien de onder a) en b) genoemde symptomen voorkomen in combinatie met een aandoening als onder 1 t/m 5 genoemd, en indien vaststaat, dat de onder a) en b) genoemde symptomen reeds aanwezig waren vóór een dergelijke omschreven ziekte tot het optreden van deze symptomen aanleiding gegeven kon hebben, dient de patiënt als CARA-lijder beschouwd te worden. Is dit niet het geval, dan beschouwen we de patiënt niet als CARA-lijder, hoewel het te betwijfelen valt, of de onder 1 t/m 5 genoemde ziekten echte CARA-symptomen als kortademigheid van wisselende intensiteit kunnen veroorzaken.

Een patiënt wordt volgens deze operationele definitie geacht lijdende te zijn *geweest* aan een chronische aspecifieke respiratoire aandoening van de onderste luchtwegen, indien hij in de loop van zijn leven de onder a) en b) genoemde verschijnselen wel vertoond heeft, maar deze sedert tenminste 2 jaar niet meer vertoont. Onder bovenstaande, in Nederland nu gangbare, operationele definitie van CARA vallen dus ziektebeelden als asthma bronchiale, chronische (astmatische, eosinofiele) bronchitis, en bij deze ziekten optredende complicaties zoals geïnfecteerd astma (astma met bacteriële bronchitis), astma met bronchiëctasieën, met emfyseem, met fibrose.

CARA beschouwen *wij* (en deze opvatting vindt in Nederland tegenwoordig verschillende aanhangers) als een zelfstandige ziekteëenheid met een constitutioneel karakter, d.w.z. we vinden deze zelfde groep ziekten en verwante aandoeningen, zoals constitutioneel eczeem en hooikoorts, terug zowel in de persoonlijke als in de familieanamnese. De aandoening uit zich door een tendens tot het optreden van allergie in de klassieke zin, zoals bijv. bij hooikoorts, en de tendens tot het optreden van hyperreactiviteit, zoals deze bijv. bij expositie aan histamine wordt waargenomen.

Als gevolg van deze overgevoeligheid en de daarop inwerkende prikkels treedt het klinische verschijnsel van de reversibele bronchusobstructie op, die in haar meest klassieke vorm bij het asthma bronchiale wordt gevonden, maar die ook bij de andere vormen van CARA wordt aangetroffen.

Evenals bij het asthma bronchiale worden bij de andere ziekten uit de CARA-



groep in zeer veel gevallen sputumeosinofilie en niet zelden bloedeosinofilie aangetroffen (COLE c.s., 1959; MILLER, 1963).

Bij CARA-patiënten wordt vaak een aantal objectieve verschijnselen aangetroffen, die hen verder kenmerken. Een kwantitatieve, liefst gestandaardiseerde beschrijving van deze verschijnselen is van belang voor het verkrijgen van een goede en vergelijkbare indruk van de patiënten, om wie het gaat. In verband met het bovenstaande zijn van grote betekenis enerzijds de fysische diagnostiek (piepende ronchi) en röntgenologische diagnostiek en anderzijds de volgende met behulp van het laboratorium verkregen gegevens:

- 1 sputumeosinofilie;
- 2 verhoogde reactie van het bronchiale systeem op histamine en acetylcholine;
- 3 verhoogde reactie van het bronchiale systeem op bronchusverwijdende middelen;
- 4 eosinofilie van het perifere bloed;
- 5 verhoogde reactie op intrabronchiale applicatie van allergenen;
- 6 positieve huidallergie.

De verschillen in het klinische beeld van de CARA worden o.a. bepaald door:

- 1 individuele verschillen in de ernst van de allergie en de hyperreactiviteit en de kwantiteit van de aanwezige allergenen en aspecifieke prikkels;
- 2 verschillen t.o.v. allergie en hyperreactiviteit tussen de geslachten;
- 3 wijzigingen, die zich in de loop van het leven voordoen in de ernst van de allergie en de hyperreactiviteit.

Bovendien spelen het dag-en-nacht(24 uren)-ritme en de menstruele cyclus een rol.

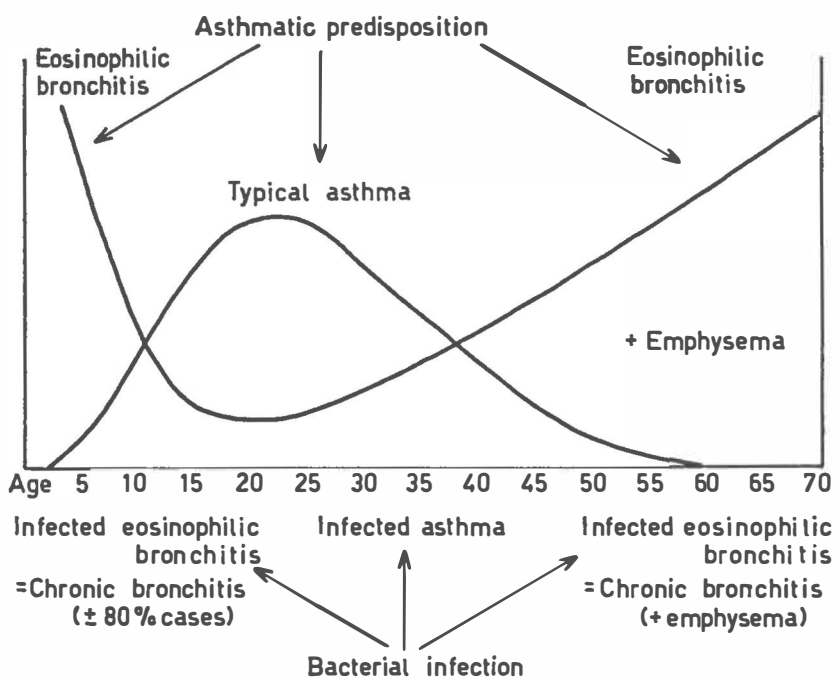
We kunnen zo een „levenscyclus” van de CARA-patiënt opstellen, waarbij bepaalde manifestaties zich op een bepaalde leeftijd en bij een bepaalde sekse speciaal voordoen.

Het is niet zo, dat bij één persoon altijd alle theoretisch mogelijke uitingen van CARA worden aangetroffen in de loop van zijn leven, maar wel zien we alle mogelijke uitingen ervan in één familie optreden.

Hieronder volgt een schema van het verloop van CARA in het leven (Grafiek 8).

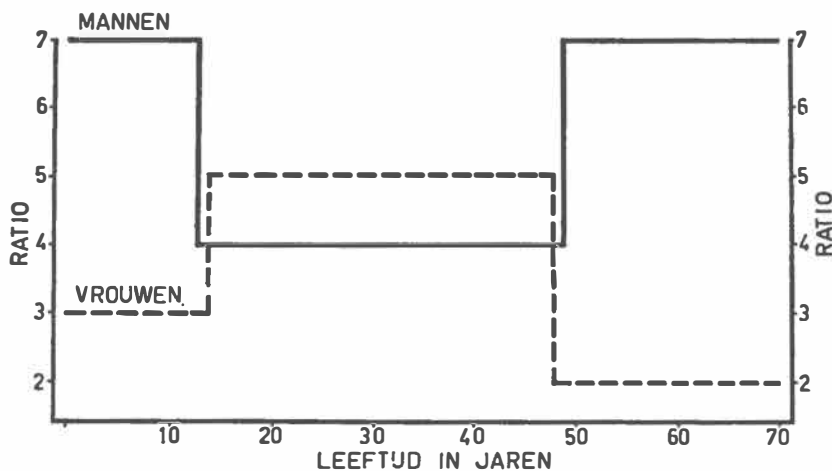
Bij mannen komt meer chronische (eosinofiele) bronchitis in de jeugd en op oudere leeftijd voor dan bij vrouwen; bij vrouwen komt wat meer typisch astma op jong volwassen leeftijd voor dan bij mannen.

Schematisch kunnen we dit als volgt voorstellen (Grafiek 9):



GRAFIEK 8

Schematische voorstelling van de diverse uitingen van de CARA-constitutie in de loop van het leven. Orie, bronchitis symposium, 1961.



GRAFIEK 9

Frequentie van CARA bij de seksen in de loop van het leven. Orie, bronchitis symposium, 1961.

Tenslotte worden ook niet onbelangrijke verschillen in het klinische beeld verklaard door secundaire verschijnselen als bacteriële ontsteking, bronchiëctasie en fibrose van de long.

De exacte CARA-criteria, die we bij de uitvoering van het onderzoek gebruikt hebben, vermelden we nader bij de bespreking van de opzet van het eigen onderzoek.

## 2. *Het bronchuscarcinoom*

Alle maligne epitheliale tumoren van de long kunnen we tot de bronchuscarcinomen rekenen.

Het is echter niet zonder meer vanzelfsprekend, dat de verschillende histologische typen van het longcarcinoom ook dezelfde etiologie en pathogenese hebben.

WILLIS (1948, 1961) stelt, dat namen als adenocarcinoom, plaveiselcelcarcinoom, etc. gemakkelijk zijn voor het gebruik, maar dat dit geen ziekteëenheden zijn. Hij beschouwt het bronchuscarcinoom als één ziekte, waarbij een grote mate van pleomorfie mogelijk is in één tumor. De combinatie adenocarcinoom met plaveiselcelcarcinoom samen in één tumor vond hij in 7% van de gevallen. KREYBERG (1962) vond deze combinatie echter veel minder vaak (0,8%).

Diverse onderzoekers (o.a. KREYBERG) zijn daarentegen van mening, dat er ook in etiologisch opzicht verschil bestaat tussen het adenocarcinoom en het plaveiselcelcarcinoom.

KREYBERG geeft hiervoor de volgende argumenten:

- a Het verschil in voorkomen bij de beide seksen, waarbij een grotere man/vrouw-ratio voor het plaveiselcelcarcinoom gevonden wordt dan voor het adenocarcinoom.
- b Het plaveiselcelcarcinoom is aanzienlijk in frequentie toegenomen in de laatste decennia, het adenocarcinoom niet noemenswaard.
- c Het plaveiselcelcarcinoom zou meer in de stad voorkomen dan op het platteland, het adenocarcinoom zou gelijkelijk over stad en land verdeeld zijn.
- d Vooral het plaveiselcelcarcinoom zou met het roken verbonden zijn, op het adenocarcinoom zou het roken niet van invloed zijn. Ook andere externe noxen zouden op het plaveiselcelcarcinoom van invloed zijn, en niet op het adenocarcinoom.

Kleincellige anaplastische carcinomen (o.a. „oatcell” carcinomen) tonen volgens KREYBERG veel gelijkenis wat betreft bovengenoemde vier punten

## *Epitheliale tumoren van de long*

Indeling van de W.H.O. (1958).

### I. Epidermoïd carcinomen.

- a hoog gedifferentieerd.
- b matig gedifferentieerd.
- c slecht gedifferentieerd.

N.B.: Hierbij wordt de verhoorning kwalitatief en kwantitatief in aanmerking genomen.

### II. Kleincellige anaplastische carcinomen.

- a met ovale celstructuur („oatcell” carcinomen).
- b met polygonale celstructuur.

### III. Adenocarcinomen.

- a acinair
  - b papillair
- } met of zonder slijmvorming.
- c tumoren van het „grootcellige” type, sommige met klier-vorming of slijmproductie.

### IV. Grootcellige ongedifferentieerde carcinomen.

### V. Gecombineerde plaveiselcel- en adenocarcinomen.

### VI. Bronchiolo-alveolaircelcarcinomen.

- a de niet-gelokaliseerde vorm, in één of beide longen zetelend, met kliervorming of papillaire groei van cilinderzellen, vaak met veel slijm.
- b de gelokaliseerde vorm.

### VII. Carcinoïde tumoren (solide groei, alveolaire groei of trabekel-structuur).

### VIII. Tumoren van de slijmklieren.

- a cilindromen.
- b muco-epidermoïd tumoren.
- c andere slijmkliertumoren.

### IX. Papillomen van het oppervlakte-epitheel (epidermoïd of epidermoïd met beercellen).

Indeling volgens Kreyberg (1962).

#### Groep I Tumoren

- a Epidermoïd carcinomen = plaveiselcelcarcinomen. Zo noemt hij elke tumor, waar stratificatie, sporen van intercellulaire bruggen of keratinisatie worden gevonden.
- b Kleincellige anaplastische carcinomen. Hieronder rekent hij alle vormen met spaarzaam cytoplasma en „naakte” kernen in uitstrijkpreparaten, rond, ovaal of spoelvormig. Hij acht dit epidemiologisch mogelijk een heterogene groep, die echter de meeste verwantschap toont met de plaveiselcelcarcinomen.

#### Groep II Tumoren.

- a Adenocarcinomen. Hiervan spreekt hij overal, waar, al is het maar in een klein deel van de tumor, klierstructuren worden gezien, met of zonder mucineproductie. Bij goed zoeken blijkt hiertoe volgens hem het grootste deel van de „grootcellige” carcinomen te behoren.
- b Bronchiolo-alveolaircelcarcinomen, te beschouwen als hooggedifferentieerde adenocarcinomen met een sterke neiging tot verspreiding via „air spaces” en lymfebanen. Vaak valt veel slijmproductie op, ook papillaire groei en cilinderzellen.
- c Carcinoïde tumoren (adenomen).
- d Slijmkiertumoren, vnl. cilindromen.

Daarnaast onderscheidt hij:

III. Ongedifferentieerde carcinomen, die niet in een bepaald type gepast kunnen worden; volgens Kreyberg is dit slechts een kleine groep.

IV. Het type van de gecombineerde tumor met adenocarcinoomstructuren naast plaveiselcelstructuren (zeldzaam).

met de plaveiselcelcarcinomen. De voornaamste verschilpunten zijn, dat ze hun grootste frequentie op iets jongere leeftijd hebben, een wat minder extreme sekseratio tonen, iets frequenter voorkomen bij niet-rokers en een snellere klinische ontwikkeling en metastasering hebben.

Alveolaircelcarcinomen, carcinoïden en slijmkiertumoren komen vaak bij jonge mensen voor, hebben een vrijwel gelijke verdeling over de seksen en over stad en platteland. Het alveolaircelcarcinoom heeft een grote neiging tot fatale lokale uitbreiding, de andere typen groeien langzaam en strikt lokaal.

Gecombineerde typen zijn volgens KREYBERG zeer zeldzaam. Hij vindt groepering van de typen noodzakelijk bij de bestudering van de epidemiologie en de etiologie van het bronchuscarcinoom.

Op pag. 62-63 geven we de indeling van de epitheliale tumoren van de long volgens het voorstel van de World Health Organization (1958) en volgens KREYBERG (1962).

## B. OPZET VAN HET EIGEN ONDERZOEK

### 1. *Algemene beschouwingen*

Wat we primair willen nagaan is, of er een associatie bestaat tussen twee ziektebeelden, nl.: het bronchuscarcinoom en de CARA.

Theoretisch zijn er de volgende mogelijkheden:

- a beide factoren zijn positief geassocieerd,
- b beide factoren zijn negatief geassocieerd,
- c beide factoren zijn niet geassocieerd.

Vinden we inderdaad een positieve associatie, dan zijn er theoretisch weer drie mogelijkheden:

- 1 het longcarcinoom was er vóór de CARA,
- 2 de CARA was er vóór het longcarcinoom,
- 3 beide zijn gelijktijdig opgetreden.

Als de CARA in etiologisch opzicht een rol speelt bij het longcarcinoom, moeten we dus bovendien aannemelijk maken, dat de CARA aanwezig was vóór het longcarcinoom. Bij de opzet van ons onderzoek moeten we hiermee rekening houden.

In theorie kunnen we op de volgende wijzen te werk gaan:

- 1 Volgens de prospectieve methode, d.w.z. CARA-kenmerken nagaan bij een grote groep personen en vervolgens in het oog houden, wie van deze groep in de verdere loop van hun leven longcarcinoom ontwikkelen.

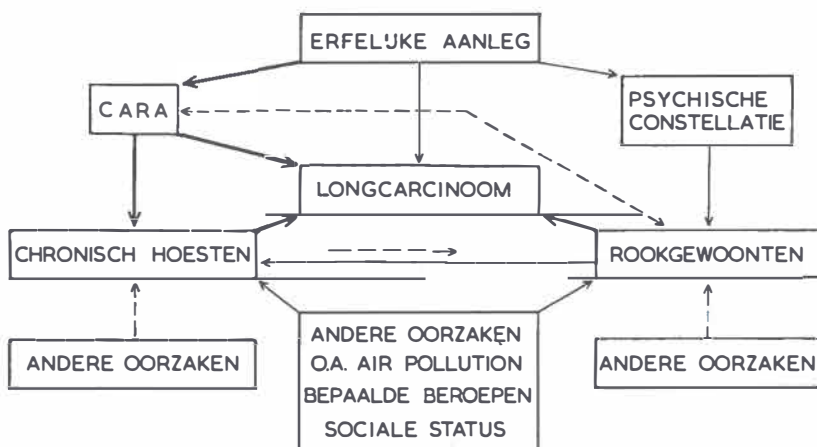
Voor een dergelijk onderzoek zijn echter veel mensen nodig en bovendien zou het resultaat pas over een groot aantal jaren bekend kunnen zijn, gezien de toch relatieve zeldzaamheid van beide aandoeningen, vooral van het carcinoom.

- 2 Volgens de retrospectieve methode. Hierbij gaan we uit van patiënten in de kliniek, die reeds een longcarcinoom hebben en bij hen trachten we dan alsnog de CARA-symptomen aan te tonen. Bovendien moeten we dan waarschijnlijk maken, dat deze symptomen reeds bestonden vóór het optreden van het longcarcinoom. We vergelijken onze bevindingen bij hen met die bij een zo aselekt mogelijk samengestelde controlegroep. De carcinoomgroep is mogelijk niet geheel aselekt, daar een aantal bij het bevolkingsonderzoek gevonden vermoedelijke longcarcinoompatiënten niet voor nader onderzoek wordt doorgestuurd wegens overduidelijke inoperabiliteit of hoge ouderdom. Dit is een bezwaar van deze methode, daar deze groep mogelijk toch niet dezelfde kenmerken bezit als de opgenomen groep patiënten (bijv. een andere verdeling van de histologische typen heeft). Een groot deel van deze mensen zou evenwel vermoedelijk toch de enigermate redelijke lichamelijke en geestelijke conditie missen, die nodig is voor het opnemen van een uitvoerige anamnese en het uitvoeren van bijv. het longfunctieonderzoek. Ook enkele wel in de kliniek opgenomen patiënten moesten om deze redenen uitvallen. Een deel van de ernstige CARA-patiënten wordt, omdat ze wegens zeer slechte longfuncties toch inoperabel zijn, mogelijk evenmin voor nader onderzoek doorgestuurd. Dan zullen onze getallen over CARA onder longcarcinoompatiënten eerder aan de lage dan aan de hoge kant zijn.

Verder moeten we er bij deze methode rekening mee houden, dat de groepen onderling niet mogen verschillen wat betreft andere mogelijk of zeker relevante factoren, zoals sekse, leeftijd, milieu (stad/platteland), sociale status, beroep en speciaal het roken.

De retrospectieve methode lijkt, mits op verantwoorde wijze opgezet, voor ons doel het meest geschikt te zijn.

Een schema van de „causale verwevenheid” van de voornaamste factoren, die bij ons onderzoek in het geding zijn, stelde dr. M. J. W. DE GROOT, indertijd werkzaam op de afdeling statistiek van het Nederlands Instituut voor Preventieve Geneeskunde te Leiden, met wie wij de opzet van dit onderzoek bespraken, op. Met een enkele wijziging laten wij het hier volgen.



GRAFIEK 10

Factoren, die mogelijk een rol spelen bij het ontstaan van longcarcinoom.

## 2. Samenstelling van de patiëntengroep

Alle patiënten, die onze kliniek of polikliniek bezochten en die een bronchuscarcinoom hadden of gehad hadden, werden in het onderzoek opgenomen. Alle histologische typen van het carcinoom werden geaccepteerd.

We besloten in principe alle beroepen tot het onderzoek toe te laten behalve die, waarbij carcinogene momenten een rol zouden kunnen spelen (zie literatuur over het beroep in de etiologie van het longcarcinoom). In de praktijk bleken hier in het noorden van het land op deze grond slechts enkele garagewerkers af te vallen.

## 3. Samenstelling van de controlegroepen

Bij de keuze van controlepersonen besloten we uit te gaan van de dichtstbij wonende leeftijd- en seksegenoot van elke patiënt. Dit heeft het voordeel, dat het milieu (air pollution!) in de patiëntengroep en in de controlegroep zo goed mogelijk gelijk is. We lieten tot de controlegroep personen toe, die hoogstens drie jaar ouder of jonger waren dan de betreffende patiënt. Als men de controlegroep uit dezelfde straat kiest of, indien dit niet mogelijk is, uit een dichtbij gelegen vergelijkbare straat, blijft bovendien vermoedelijk ook de sociale status in beide groepen redelijk vergelijkbaar, en mogelijk



zelfs de beroepsverdeling. Of dit inderdaad zo is, zal echter achteraf gecontroleerd moeten worden.

Bij de keuze van de controlepersonen als boven beschreven wordt geen rekening gehouden met de rookgewoonten. Het was te verwachten, dat we, als we op deze manier te werk gaan, wat het roken betreft, geen vergelijkbare groepen zouden krijgen. Dit belemmert het trekken van conclusies over het verband tussen CARA en longcarcinoom, daar we op deze manier vermoedelijk moeilijk zullen kunnen uitsluiten, dat dit verband via het roken loopt.

Een nadeel van „matchen” op het punt van roken is, dat we geen eigen gegevens krijgen over het verband roken-longcarcinoom. Men kan echter stellen, dat op dit punt in de literatuur al zeer veel bekend is. Echter variëren de opgegeven graden van associatie tussen roken en longcarcinoom in de literatuur bij onderzoekers uit diverse landen sterk (zie het literatuuroverzicht over het roken). We besloten op de volgende wijze dit probleem zo goed mogelijk op te lossen.

In ons onderzoek betrekken we in de eerste plaats de dichtstbij wonende leeftijd- en seksegenoot van een bepaalde patiënt; blijkt deze in een andere rookcategorie te vallen dan de patiënt, dan nemen we vervolgens de op één na dichtstbijwonende leeftijd- en seksegenoot, etc. tot we een persoon treffen, die tot dezelfde rookcategorie behoort als de patiënt. Het aantal controlepersonen bij één bepaalde patiënt varieert dus; soms zal de eerste al blijken te „passen”, soms zullen we verscheidene personen nodig hebben. We kunnen dan twee controlegroepen samenstellen, waarvan de ene groep niet is „gematcht” op roken, en de andere wel.

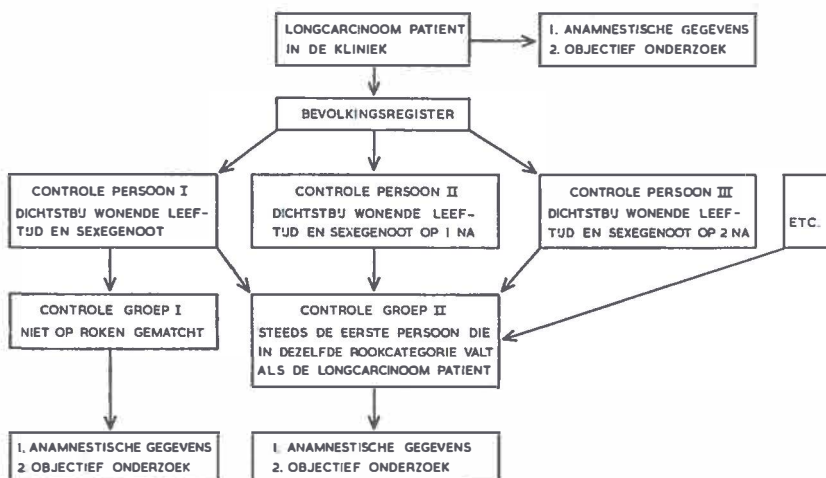
In verband met de praktische uitvoerbaarheid van het onderzoek hebben we het aantal rookcategorieën niet te groot kunnen maken en ons in dit opzicht tot sigaretten beperkt (daar sigaretten in de literatuur vrijwel steeds de sterkste mate van associatie met het longcarcinoom toonden). We hebben drie rookcategorieën gekozen, nl. rokers van:

- 0—10 sigaretten per dag,
- 10—20 sigaretten per dag,
- $\geq 20$  sigaretten per dag.

Het is niet uit te sluiten, dat er bij de etiologie van het longcarcinoom nog een aantal andere, onbekende factoren een rol spelen, maar door, afgezien van bovengenoemde bewust gekozen factoren, zo aselekt mogelijk te werk te gaan, trachten we hun invloed zoveel mogelijk te beperken.

Tot slot geven we een schematisch overzicht van de opzet van het onderzoek.

## SCHEMA VAN HET ONDERZOEK



GRAFIEK 11

De controlepersonen werden via hun huisarts benaderd. De naam van de betreffende huisarts verkregen we in de overgrote meerderheid der gevallen via de gegevens van het bevolkingsonderzoek.

### 4. Uitvoering van het onderzoek

#### a. CARA-criteria

Om zowel in de patiëntengroep als in de controlegroepen tot een indeling te kunnen komen in ondergroepen met resp. CARA+ en CARA— hebben we vastomlijnde criteria nodig, die we bij alle personen uit ons onderzoek nagaan via een uitvoerige vragenlijst en een objectief onderzoek. Men kan dan een bepaald aantal positieve kenmerken eisen om tot de slotsom: CARA+ te komen.

De volgende criteria kunnen dienen om de CARA te herkennen, en ze werden bij de longcarcinoompatiënten en bij de controlepersonen nagegaan:

- 1 De persoonlijke anamnese wat betreft astma (d.w.z. aanvallen van benauwdheid), astmatische bronchitis (d.w.z. chronisch hoesten met een wisselende mate van kortademigheid), chronisch hoesten, hooikoors, dauwworm.

De percentages positieve bevindingen onder de bevolking ten aanzien van deze aandoeningen hangen af van leeftijd, sekse en nog een aantal andere omstandigheden (DOELEMEN 1957). Onderling zijn de gegevens uit de literatuur vaak moeilijk te vergelijken door verschil in wijze van opnemen van de anamnese, keuze van patiëntengroepen en groepen „normalen” en de mate van medewerking, die de onderzochte groep personen verleende. Hier liggen vele gevaren voor het optreden van een zekere mate van selectie. Wij zullen ons dan ook, wat de vergelijking van het aantal positieve bevindingen betreft, aan onze eigen patiënten- en controle-groepen houden, die zo aselekt mogelijk werden samengesteld. Voor literatuurgegevens over andere groepen mogen wij verwijzen naar o.m. DE VRIES (1958), KREUKNIET (1959), ZUIDERWEG (1962).

Wij hebben bij de uitvoering van ons onderzoek de persoonlijke anamnese voor CARA positief genoemd, als één of meer van bovengenoemde aandoeningen al minstens 10 jaar lang bestonden. De kans, dat de symptomen het gevolg van het carcinoom zijn, wordt daardoor wel uitermate klein.

Afzonderlijk hebben wij nog de jeugdanamnese voor de reeds genoemde ziektebeelden opgenomen tot ongeveer het 12e levensjaar. Het voordeel van deze anamnese uit de vroege jeugd is, dat hierop ook het roken niet van invloed kan zijn geweest. Het nadeel is, dat de meestal al wat oudere mensen uit ons onderzoek zich hun jeugdanamnese niet meer zo scherp herinneren. Maar dit bezwaar geldt voor de carcinoompatiënten en de controlepersonen in gelijke mate.

De anamnese werd steeds persoonlijk opgenomen met behulp van een uitvoerige vragenlijst (zie appendix). Bij het samenstellen van deze vragenlijst raadpleegden wij „The questionnaire on respiratory symptoms” (1960) van de Engelse „Medical Research Council”. We hebben de vragen echter aangepast aan het doel van ons eigen onderzoek.

2 De familieanamnese ten opzichte van asthma bronchiale, chronische astmatische bronchitis, chronisch hoesten, hooikoorts, dauwworm.

De familieanamnese is bij CARA-patiënten veelvuldig positief. Voor een literatuuroverzicht zie o.a. DE VRIES, KREUKNIET.

Bij de uitvoering van ons onderzoek hebben wij de familieanamnese positief voor CARA genoemd, als één of meer familieleden leden of geleden hadden aan één of meer van bovengenoemde aandoeningen, waarbij we ons beperkten tot vader, moeder, broers, zusters en kinderen van de onderzochte personen.

„Chronische hoesters” noemden we die familieleden, die gedurende

minstens 10 jaar geregeld 's morgens bij het opstaan of de hele dag door hoesten.

Naast deze anamnestiche criteria hebben wij de volgende meer objectieve kenmerken nagegaan.

### 3 Fysisch onderzoek van de longen.

Bij CARA-patiënten kan men veelal een veranderd karakter van het ademgeruis vinden (verlengd expirium) en zijn er vaak diffuus brommende en piepende ronchi te horen. Soms is er ook een verminderde beweeglijkheid van de thorax en een slechte verschuifbaarheid van de longgrenzen.

Op deze tekenen hebben wij dus bij onze carcinoompatiënten en bij de controlepersonen gelet, en wel bij de carcinoompatiënten speciaal aan de heterolaterale zijde van het carcinoom. Bij ons onderzoek hebben wij alleen diffuse brommende en piepende ronchi als positief kenmerk voor CARA gerekend, aangezien hierbij geen misverstand mogelijk is.

### 4 Bloed- en sputumeosinofilie.

Verhoging van het aantal eosinofiele leucocyten wordt algemeen gezien als een kenmerk van allergie. Het komt voor bij zuiver allergische processen met antigeen-antilichaam-reactie, zoals bij de pollenallergie van hooikoorts. Buiten het seizoen kan dan de eosinofilie ontbreken (VOORHORST, 1958).

Ook bij andere „allergische” ziekten zien we eosinofilie, evenals bij ziekten waarvan de allergische basis minder zeker is, zoals parasitaire aandoeningen, collageenziekten, syndroom van LOEFFLER, sommige vormen van leukemie.

Het aantal circulerende eosinofiele cellen is niet constant. 's Morgens bij de nuchtere proefpersoon, die onder basale omstandigheden verkeert, worden hoge waarden gevonden. In de loop van de dag treden fysiologische schommelingen op en 's middags om ongeveer 16 uur vindt men de laagste waarden. ISRAËLS (1952) schrijft deze variaties toe aan verschillen in activiteit van het hypofyse-bijniersysteem.

Ook wisselt het aantal eosinofielen sterk onder invloed van allerlei prikkels, zoals maaltijden, lichamelijke inspanning, psychische stress. Verder is de leeftijd van belang.

VEENING (1958) geeft de volgende normale waarden voor de eosinofielen in het bloed:

- 0— 5 jaar 500/mm<sup>3</sup>
- 6—10 jaar 400/mm<sup>3</sup>
- 11—15 jaar 350/mm<sup>3</sup>
- 16 en ouder 250/mm<sup>3</sup>.

Infecties spelen eveneens een rol en doen het aantal eosinofielen in bloed en sputum dalen (ISRAËLS). Verschillende auteurs stelden bij acute infectieziekten een vermeerderde activiteit van het hypofyse-bijniersysteem vast (DJAJADININGRAT 1963). Men moet het criterium van de eosinofilie dus met het nodige begrip hanteren.

Een overzicht van de literatuurgegevens over bloed- en sputumeosinofilie bij patiënten met asthma bronchiale, chronische bronchitis en longemfyseem geeft o.a. KREUKNIET (1959).

De bepaling van het aantal eosinofielen in het bloed dient 's morgens vroeg onder basale omstandigheden bij de nuchtere patiënt te geschieden om vergelijkbare waarden te verkrijgen. Bij de uitvoering van ons onderzoek was dit mogelijk bij de in de kliniek opgenomen bronchuscarcinoompatiënten, doch slechts bij een beperkt deel van de controlepersonen, nl. bij diegenen, die in de stad Groningen woonden.

Bepaling van het aantal eosinofiele leukocyten geschiedde met de volgende verdunningsvloeistof: 10 cc eosine 1%, 1 cc formaline 40%, aqua dest. ad 100 cc. De telling werd verricht in de telkamer van BÜRGER. Waarden boven 250/mm<sup>3</sup> hebben we tot de positieve eosinofilie gerekend. Het sputum werd gewassen volgens de techniek van MULDER (1952) en gekleurd met dezelfde eosine-formaline oplossing, die ook bij het tellen van het aantal eosinofielen in het bloed gebruikt werd.

Tot voor kort werd het aantal eosinofielen in het sputum uitgedrukt in procenten van het totale aantal leukocyten. In het begin van ons onderzoek werden de eosinofielen nog op deze wijze geteld en rekenden we waarden boven 50% als positief. Tegenwoordig werken we met een andere indeling, die ook al tijdens het laatste deel van ons onderzoek gebruikt werd, nl.:

graad 0: geen eosinofiele cellen,

graad I: enkele eosinofielen verspreid tussen de andere polynucleaire leukocyten,

graad II: 1—5 groepjes eosinofielen tussen de overige polynucleaire leukocyten,

graad III: meer dan 5 groepjes eosinofiele leukocyten tussen de overige polynucleaire leukocyten,

graad IV: uitsluitend of vrijwel uitsluitend eosinofiele cellen.

Bij deze indeling noemen we graad II, III en IV een positieve sputumeosinofilie in stijgende sterkte.

## 5 Reacties op bronchusverwijdende en bronchusvernauwende middelen.

Met behulp van deze reacties kan men het bestaan van een reversibele bronchusobstructie, één van de CARA-kenmerken bij uitstek, aantonen. We verrichten hierbij een eenvoudig longfunctieonderzoek. We gaan uit van de vitale capaciteit (V.C.) en de één-seconde-capaciteit (1 sec.cap., F.E.V.<sub>1</sub>).

Bij CARA-patiënten kan de V.C. verhoogd, normaal of verlaagd zijn en vinden we meestal een te lage 1 sec.cap. Bij jonge astmatici ziet men buiten de aanval om als regel een geheel normale V.C. Wel vindt men vaak een verhoogd residu en functioneel residu t.a.v. gezonde kinderen. Ook de 1 sec.cap. ligt gemiddeld lager dan bij gezonde kinderen. Deze longfunctiestoornissen blijken bij het toedienen van bronchusverwijdende middelen geheel reversibel te zijn. (KRAEPELIEN en ENGSTRÖM, 1961). Bij de oudere CARA-patiënten (met wie wij bij dit onderzoek meestal te maken hebben) zijn de stoornissen in de longfunctie, evenals de klachten van de patiënt, meestal van meer permanente aard. Speciaal geldt dit voor de gestoorde 1 sec.cap.

Met behulp van bronchusverwijdende middelen kan men echter als regel ook bij oudere mensen nog het bestaan van een reversibele component in de bronchusobstructie aantonen. Bij oudere personen geven wij de voorkeur aan thiazinamium (BOOY-NOORD, ORIE en TEN CATE 1957, KREUKNIET 1959), een middel dat zowel de eigenschappen van een antihistaminicum als van een anticholinergicum bezit. Dit middel hebben wij dan ook bij ons onderzoek gebruikt.

#### Uitvoering van de proef:

De V.C. wordt enige malen gemeten van maximaal diepe expiratie tot maximaal diepe inspiratie, tot constante waarden worden verkregen. Daarna wordt ook de 1 sec.cap. enige malen bepaald, eveneens tot constante waarden worden bereikt. Vervolgens krijgt de patiënt 25 mg thiazinamium (multergan) i.m. Na 45 minuten worden opnieuw de V.C. en de 1 sec.cap. bepaald. Een toename van de V.C. en/of de 1 sec.cap. van 10% of meer hebben wij als een positief resultaat beschouwd.

Ook kan men een toename van de bronchusobstructie met bronchusvernauwende middelen zoals histamine en acetylcholine aantonen. Wij gebruikten hiervoor het histamine (TIFFENEAU, 1957). Door dit middel in stijgende concentratie per inhalatie toe te dienen is het mogelijk deze bepaling semi-kwantitatief uit te voeren en een „drempelwaarde” te bepalen; dit is dan de laagste histamineconcentratie waarbij de V.C. en/of de 1 sec. cap. duidelijk dalen. Zo is het dus mogelijk de mate van „aspecifieke bronchiale hyperreactiviteit” enigszins in maat en getal vast te leggen.

Ook bij het bepalen van de „histaminedrempel” is een dag- en nachtritme gevonden (DE VRIES c.s., 1962). 's Nachts en 's morgens vroeg is er bij CARA-patiënten een grotere mate van aspecifieke bronchiale hyper-

reactiviteit dan op het midden van de dag. De drempelwaarde varieert daarnaast o.a. met de leeftijd en de klinische toestand van de patiënt. Het niet vinden van een verlaagde histaminedrempel hoeft dus nog niet te betekenen, dat er geen specifieke bronchiale hyperreactiviteit bij de patiënt bestaat.

#### Uitvoering van de proef:

Gedurende 30 seconden wordt per spray met een luchtflow van 4 l/min. een histaminefosfas-oplossing geïnhaleerd. Vóór dien worden de V.C. en de 1 sec.cap. bepaald, daarna na inhalatie van aqua dest. en vervolgens na inhalatie van een histamine-oplossing, die steeds met een factor 2 stijgt van 0.125 mg/ml tot 32 mg/ml histaminefosfas. Bij een daling van de V.C. en/of de 1 sec.cap. van minstens 10% wordt de drempelwaarde positief genoemd en wordt de proef afgebroken. Een spray met isopropylnoradrenaline staat klaar om bij ernstige reacties het effect te couperen. Treedt ook bij een histamineconcentratie van 32 mg/ml geen daling van de V.C. of de 1 sec.cap. van 10% of meer op, dan noemen wij het resultaat van de proef negatief. Hogere concentraties worden met het oog op het gevaar voor een histamineshock niet gegeven.

## 6 Huidallergietests

Positieve cutane en intracutane allergietests van het „immediate type” vindt men vaker bij jonge dan bij oude CARA-patiënten (o.a. ZUIDERWEG, 1962). De waarde hiervan voor ons onderzoek is dus betrekkelijk gering en we gingen dan ook alleen een beperkte serie inhalatie-allergenen na. Daar het ons alleen om een diagnostisch criterium voor CARA te doen was, gebruikten we alleen die allergenen, waarvan bekend is, dat ze bij allergische processen vaak positieve reacties te zien geven.

TEN CATE (1954) geeft een uitvoerige beschrijving van het verrichten van huidallergietests, en de tests werden verricht zoals hij dat aangeeft.

Een literatuuroverzicht over huidtests bij „normalen”, astmatici, chronische bronchitis-patiënten en emfyseempatiënten geeft KREUKNIET (1959).

Onaangename overgevoelighedsreacties werden in de literatuur wel beschreven bij intracutane tests (QUARLES VAN UFFORD, 1952); het verdient daarom aanbeveling de intracutane tests steeds door cutane schrapjesproeven te laten voorafgaan.

Wij hebben intracutane allergietests verricht bij de carcinoompatiënten en de controlepersonen met de volgende stoffen: huisstofextract, extract



van een gemengde groep schimmels, extract van een gemengde groep branden van graansorten, een gemengd haren- en verenextract en een gemengd pollenextract. Als controle werd steeds ook de reactie op het oplosmiddel, Coca-vloeistof, nagegaan. Deze vloeistof is als volgt samengesteld: NaCl 5, NaHCO<sub>3</sub> 2,5, fenol 4, aqua dest. ad 1000 (TEN CATE). De reactie hierop dient dus negatief uit te vallen. Een positieve reactie betekent, dat er een versterkte dermatografie aanwezig is en dit maakt de beoordeling van de intracutane allergietests onmogelijk.

Tevens werd de reactie op histamine nagegaan door intracutaan 0,05 ml van een oplossing van histaminebase 1 op 100 in fysiologisch zout met 0,6% fenol in te spuiten. Dit laatste wordt gedaan om twee redenen:

- a om de reactiewaddels van de allergenen met die van deze hoeveelheid histamine te kunnen vergelijken;
- b om te zien, of de huid geschikt is als reactieorgaan voor het aantonen van allergie; hiertoe dient deze reactie positief te zijn.

Positief noemen we een intracutane allergietest, als het ingespoten kwaddeltje van 0,5 cm doorsnee buiten zijn inktomlijning is getreden en een grootte van 1 cm of meer heeft bereikt. Negatief is de reactie, als de zwelling gelijk is gebleven aan 0,5 cm of kleiner is geworden. Ligt de kwaddelgrootte tussen 0,5 cm en 1 cm, dan is de reactie twijfelachtig. Bij ons onderzoek hebben we deze twijfelachtige reacties bij de negatieve uitkomsten gerekend.

Familiair (ereditair) voorkomen van bovengenoemde CARA-criteria wordt o.a. beschreven door ISRAËLS (1952), SCHWARZ (1952), VAN GEUNS (1956), DOELEMEN (1957), DE VRIES (1958), KREUKNIET (1959), ZUIDERWEG (1962).

## 7 Bronchografie.

Tenslotte staan ons van de bronchuscarcinoompatiënten in vele gevallen bronchogrammen ter beschikking. Hierop kunnen een aantal CARA-kenmerken worden waargenomen (o.a. ISRAËLS 1952, KREUKNIET 1959, BERG 1962).

Op dit gebied hebben we natuurlijk geen gegevens van controlepersonen en we kunnen dus op dit punt de groepen niet onderling vergelijken.

In een apart hoofdstuk zal op deze bronchografische kenmerken worden teruggekomen. We zullen dan deze CARA-symptomen op het bronchogram vergelijken met enkele getallen, die in de literatuur bij andere groepen patiënten werden gevonden.



Tot slot vatten wij nog eens de CARA-criteria samen, die we bij de bronchuscarcinoompatiënten en de controlepersonen hebben nagegaan:

- 1 De persoonlijke anamnese wat betreft chronisch hoesten, chronische (astmatische) bronchitis, asthma bronchiale, hooikoorts, dauwworm.
  - a in de jeugd (tot  $\pm 12$  jaar),
  - b op latere leeftijd.
- 2 De familieanamnese voor dezelfde aandoeningen, beperkt tot vader, moeder, broers, zusters, kinderen.
- 3 Het fysisch onderzoek van de longen, positief genoemd als we diffuse brommende en piepende ronchi hoorden; bij de carcinoompatiënten moesten deze aan de heterolaterale zijde van het carcinoom gelokaliseerd zijn.
- 4 Het aantal eosinofiele leukocyten van
  - a het bloed ( $> 250/\text{mm}^3$  werd bloedeosinofilie genoemd),
  - b het sputum ( $> 50\%$  eosinofielen of graad II en hoger, één- of meermalen gevonden, werd sputumeosinofilie genoemd).
- 5 Het effect van thiazinamium (multergan) op V.C. en/of 1 sec.cap. ( $10\%$  of meer stijging werd een positief effect genoemd).
- 6 De histamedrempel bij inhalatie (een verhoogde aspecifieke bronchiale prikkelbaarheid werd aanwezig geacht bij een drempelwaarde van  $\leq 32 \text{ mg/ml}$ ).
- 7 De intracutane allergietests (positief genoemd, als bij één of meer tests de kwaddelgrootte minstens verdubbeld was).

Met behulp van deze criteria is het dus mogelijk om uit te maken of een bronchuscarcinoompatiënt of een controlepersoon in de CARA-groep valt of daarbuiten. Bij het maken van deze indeling kan men namelijk als werkhypothese eisen, dat een bepaald aantal positieve criteria minstens aanwezig moet zijn, alvorens de betreffende persoon in de CARA-groep te rangschikken. Hierop komen wij bij de bespreking van de resultaten van het onderzoek nader terug.

## **b. Carcinoomcriteria**

Bij het opnemen van de bronchuscarcinoompatiënten in het onderzoek deed zich de vraag voor, welke eisen we moesten stellen aan de betrouwbaarheid van de diagnose. Een betrouwbare diagnose is voor ons onderzoek van essentieel belang. Als men echter de eis stelt, dat elk geval histologisch

bewezen moet zijn, vindt er een zekere mate van selectie plaats. Patiënten, die wegens sterk gestoorde longfuncties niet voor bronchoscopie met proefexcisie of operatie in aanmerking komen, zullen dan altijd buiten het onderzoek vallen. Ook zullen patiënten met histologisch minder gunstige typen, zoals bijv. het „oatcell” carcinoom, dan vaker afvallen, omdat ze wegens de slechte klinische toestand of uitgebreide metastasering niet aan een histologische diagnose toekomen, terwijl ze vaak thuis sterven, zodat ook obductiegegevens ontbreken. Bij het langzamer groeiende en langer operabel blijvende plaveiselcelcarcinoom zal vaker een histologische diagnose verkregen worden.

We hebben derhalve gemeend tot het onderzoek te moeten toelaten:

- 1 alle patiënten met een histologisch bewezen bronchuscarcinoom,
- 2 alle patiënten met een cytologisch zeer suspect longcarcinoom, bij wie ook het klinische beeld en het röntgenonderzoek hiervoor pleiten,
- 3 enkele klinisch en röntgenologisch zeer aperte gevallen, nl. patiënten met naast een verdachte schaduw op de thoraxfoto een nervus recurrens paralyse of een vena cava superior syndroom.

### **c. Rookcriteria**

Bij het opnemen van de rookanamnese werd gevraagd naar:

- 1 Het aantal sigaretten, dat dagelijks werd gerookt, het aantal sigaren, dat wekelijks werd gerookt (waarbij 2 kleine sigaren voor één grote werden geteld) en het aantal grammen pijptabak, dat per week werd gerookt. Al deze hoeveelheden gerookte tabak slaan dus op het tijdstip van het onderzoek of op dat direct vóór symptomen van de recente ziekte.
- 2 Het aantal sigaretten dd., sigaren per week en grammen pijptabak per week, dat gemiddeld werd gerookt in de laatste 10 jaren vóór het onderzoek of vóór het optreden van symptomen van de laatste ziekte.
- 3 De leeftijd, waarop men begon te roken.

Bij de indeling in de drie rookcategorieën, 0—10 sigaretten dd., 10—20 sigaretten dd. en  $\geq 20$  sigaretten dd. van patiënten en controlepersonen werd uitgegaan van de gemiddeld over de laatste 10 jaar gerookte hoeveelheid sigaretten. Dit deden we ten eerste, omdat dit recente verleden nog vrij goed in de herinnering ligt en ten tweede omdat Doll en Hill bij hun retrospectieve studie de grootste verschillen tussen controlepersonen en longcarcinoompatiënten vonden als ze deze maatstaf aanlegden.

Het recent gerookte aantal sigaretten kan bij de carcinoompatiënten onder

invloed van deze ziekte veranderd zijn, zodat dit ons een minder juiste maatstaf leek.

Het inhaleren werd door ons buiten beschouwing gelaten, zowel vanwege de tegenstrijdigheden in de literatuur op het punt van de associatie inhaleren–longcarcinoom, als vanwege de moeilijkheid om hierover betrouwbare gegevens van de onderzochte personen te krijgen.

Voor de exacte formulering van de vragen zowel op het gebied van de CARA als van beroep, woonmilieu en rookgewoonten, als ook van een aantal andere punten, die mogelijk een rol spelen bij het longcarcinoom (tuberculose, influenza), raadplege men de als „appendix” bijgevoegde vragenlijst.

## HOOFDSTUK IV

### Resultaten van het onderzoek bij de bronchuscarcinoomgroep en de beide controlegroepen

#### A. INLEIDING

##### 1. *Carcinoomgroep (Groep A)*

Tussen juli 1960 en juli 1962 werden alle bronchuscarcinoompatiënten, die aan de reeds eerder beschreven eisen op het punt van de betrouwbaarheid van de diagnose voldeden, in het onderzoek opgenomen. We maakten hierbij een uitzondering voor enkele patiënten, die te ziek waren om de vragenlijst betrouwbaar te beantwoorden, of het reeds beschreven objectieve onderzoek te ondergaan. In totaal vielen om deze reden 6 patiënten af. Bovendien viel één patiënt af door voortijdig vertrek tegen advies. In het onderzoek werden zowel klinische patiënten als patiënten van de polikliniek opgenomen. Deze laatsten waren ten dele reeds tevoren wegens longcarcinoom geopereerd. Het totale aantal carcinoompatiënten, dat in het onderzoek werd betrokken, bedroeg 150.

##### 2. *Controlegroepen (Groepen B en C)*

Bij de bespreking van de opzet van het onderzoek is reeds uiteengezet hoe de controlegroepen werden samengesteld.

De controlepersonen werden allen op de afdeling onderzocht en voor het objectieve onderzoek werd dezelfde apparatuur gebruikt als bij de carcinoompatiënten. De vragenlijst werd steeds persoonlijk opgenomen, evenals bij de carcinoompatiënten het geval was.

Alle personen werden onderzocht tussen maart 1961 en oktober 1962. Het lukte om bij de 150 bronchuscarcinoompatiënten 150 controlepersonen van gelijke leeftijd, sekse en woonplaats (meestal dezelfde straat, een enkele maal een naburige straat) te vinden. Deze groep was niet op sigaretten roken „gematcht” (Groep B).

Van de aangezochten weigerden 12 aan het onderzoek deel te nemen. Daarnaast achtte de huisarts viermaal de betreffende persoon niet geschikt,

éénmaal wegens angina pectoris, éénmaal eveneens wegens een hartkwaal, en tweemaal wegens grote nervositeit.

Bovendien bleek één persoon inmiddels uit de gemeente verhuisd te zijn. In al deze gevallen moesten we ons tot de volgende buurtgenoot van de betreffende longcarcinoompatiënt wenden. Alle overigen gaven direct hun medewerking (89%).

Om een op sigaretten roken „gematchte” controlegroep (Groep C) te kunnen samenstellen moesten we een extra aantal personen oproepen volgens de in het vorige hoofdstuk vermelde richtlijnen. Van de 74 aangezochte personen weigerden 9 (12%) aan het onderzoek deel te nemen, terwijl ook nog eenmaal de huisarts het onderzoek voor de betrokkene minder geschikt achtte wegens nervositeit. Deze groep omvat 100 controlepersonen behorend bij de eerste 100 longcarcinoompatiënten.

Wij zijn zeer dankbaar voor de betoonde bereidwilligheid. Dit temeer, omdat er een grote mate van medewerking werd gevraagd, nl.:

- a Het beantwoorden van een uitvoerige vragenlijst.
- b Het ondergaan van een vrij uitvoerig onderzoek met inbegrip van een aantal injecties en longfunctieproeven.

Het totale onderzoek inclusief het beantwoorden van de vragenlijst duurde plm. 2 uur.

- c Een reis naar Groningen (die uiteraard vergoed werd) voor degenen, die buiten de stad woonden.

Ook de 160 huisartsen, die bijna steeds bereid waren persoonlijk de medewerking van hun patiënten voor dit onderzoek te vragen, zijn wij zeer dankbaar.

### Opmerking

Bij ons onderzoek werken we dus met 3 groepen van personen, nl.:

**Groep A**, bestaande uit 150 bronchuscarcinoompatiënten;

**Groep B**, bestaande uit 150 niet op sigaretten roken „gematchte” controlepersonen;

**Groep C**, bestaande uit 100 op sigaretten roken „gematchte” controlepersonen, behorende bij de eerste 100 bronchuscarcinoompatiënten.

In het vervolg zullen we steeds spreken van groep A, groep B en groep C.

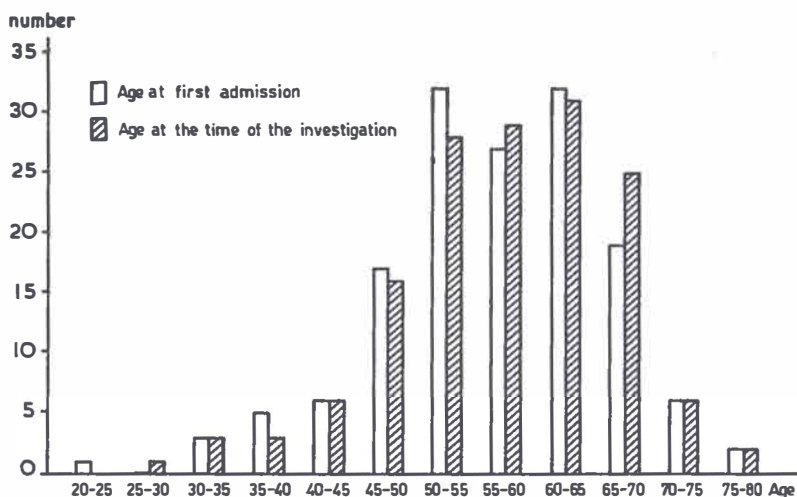
### B. LEEFTIJD EN SEKSE

Bij de carcinoompatiënten was de leeftijd bij de eerste opname wegens verdenking op longcarcinoom („age of onset”, PASSEY) en de leeftijd ten tijde

van ons onderzoek niet steeds dezelfde. Dit komt doordat in het onderzoek ook een aantal patiënten van de polikliniek zijn opgenomen, die reeds één of meer jaren tevoren waren geopereerd.

In de onderstaande grafiek worden leeftijd ten tijde van de eerste opname voor het carcinoom en leeftijd ten tijde van het onderzoek naast elkaar gezet.

GRAFIEK 12



Age distribution of 150 lungcancer patients.  
Leeftijdsverdeling van 150 bronchuscarcinoompatiënten.

Zoals te verwachten was ligt de leeftijd ten tijde van het onderzoek wat hoger dan die bij de eerste opname wegens het bronchuscarcinoom. De gemiddelde „age of onset” in ons onderzoek was 56,6 jaar (PASSEY 57,3 jaar, BANGMA 56,5 jaar). Ook elders in de literatuur wordt een piek vermeld tussen het 50e en 60e jaar (zie literatuuroverzicht).

De controlepersonen zijn zo gekozen, dat de leeftijd telkens hooguit 3 jaar scheelt met die van de carcinoompatiënten bij wie ze gekozen werden, zodat de leeftijdsopbouw van de controlepersonen vrijwel gelijk is aan die van de carcinoompatiënten op het tijdstip van het onderzoek. De gemiddelde leeftijd van beide controlegroepen was 57,8 jaar, en van de carcinoompatiënten ten tijde van het onderzoek 57,4 jaar. Er waren op de 150 bronchuscarcinoompatiënten slechts 6 vrouwen van resp. 22, 37, 65, 61, 31 en 38 jaar.

### C. WOONMILIEU

Onze bronchuscarcinoompatiënten en dus ook de controlepersonen zijn allen afkomstig uit de drie noordelijke provincies van ons land, en de overgrote meerderheid uit de provincie Groningen. Ze komen uit een overwegend agrarisch gebied met weinig zware industrie. Het grootste stedelijke centrum is de stad Groningen. De verdeling over de diverse woonplaatsen was als volgt:

Stad Groningen	33
Leeuwarden	2
Assen	6
Haren	2
Veendam	2
Winschoten	3
Hoogezand/Sappemeer	5
Foxhol	3
Delfzijl	2
Appingedam	3
Heerenveen	2
Drachten	2
Dokkum	1
Sneek	2
Coevorden	1
Hoogeveen	3
Kleine dorpjes	78
	<hr/> 150

Ruim de helft van onze patiënten en van de controlepersonen is dus afkomstig van kleine plattelandsdorpen, de kleine helft van grotere en kleinere provinciesteden, waarvan 33 (22%) uit de stad Groningen. Verdeeld naar de provincie van herkomst:

Groningen	93
Friesland	23
Drenthe	34
	<hr/> 150

### D. BEROEP EN SOCIALE STATUS

Voor het indelen van patiënten en controlepersonen in beroepsklassen hebben wij het schema gebruikt van POLMAN en VAN DEN BRINK uit het Tijdschrift voor Sociale Geneeskunde (1958) en van bijlagen A—H van het Centraal Bureau voor de Statistiek, evenals ZUIDERWEG deed.

Wij kwamen tot de volgende indeling:

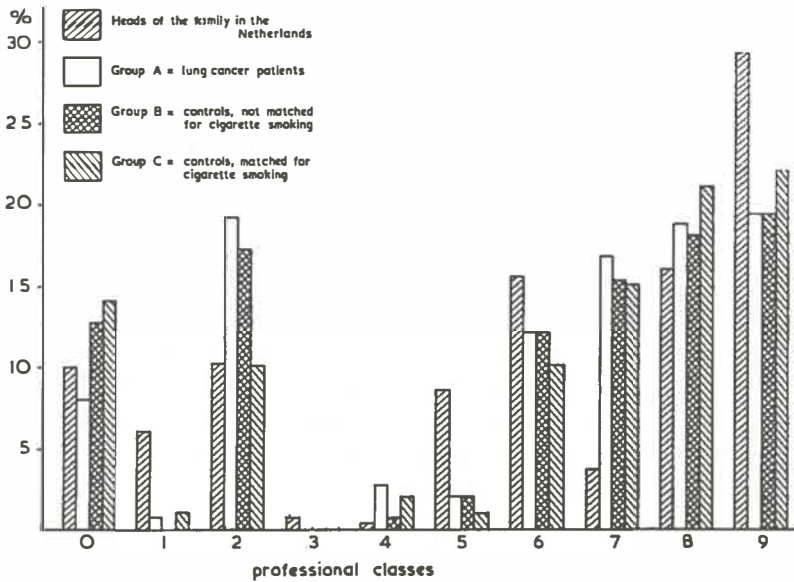
TABEL 4. Beroepsindeling

	Gezinshoofden in Nederland		Groep A n = 150			Groep B n = 150			Groep C n = 100		
	n	%	n	%	S*	n	%	S*	n	%	S*
0 Bedrijfshoofden agrarisch bedrijf	217.000	10	12	8	4—14	19	12,7	8—20	14	14	8—22
1 Bedrijfshoofden andere bedrijfstakken, hogere inkomens	131.000	6	1	0,7	0—5	0	0	0—3	1	1	0—5
2 Idem, lagere inkomens	224.000	10,3	29	19,3	13—26	26	17,3	11—24	10	10	5—18
3 Vrije beroepen, wetenschappelijk	16.000	0,7	0	0	0—3	0	0	0—3	0	0	0—4
4 Vrije beroepen, overige	6.000	0,3	1	0,7	0—5	1	0,7	0—5	2	2	0—7
5 Employés, hogere	184.000	8,5	3	2	0—6	3	2	0—6	1	1	0—5
6 Employés, lagere	338.000	15,5	18	12	7—19	18	12	7—19	10	10	5—18
7 Arbeiders agrarische bedrijven	78.000	3,6	25	16,7	11—24	23	15,3	9—22	15	15	9—24
8 Arbeiders andere bedrijven, geschoold	346.000	15,9	28	18,7	13—26	27	18	12—25	21	21	14—30
9 Idem, ongeschoold	634.000	29,2	29	19,3	13—26	29	19,3	13—26	22	22	14—31
10 Huisvrouwen			4	2,7		4	2,7		4	4	

S\* 95% betrouwbaarheidsgrenzen in procenten.



GRAFIEK 13



Distribution of professions.  
Beroepsindeling.

Bij deze indeling zijn de gepensioneerden en degenen, die van beroep wisselden in de loop van hun leven, ingedeeld volgens het beroep, dat ze het langst hebben uitgeoefend.

Als we de diverse groepen vergelijken, valt het volgende op te merken:

- 1 Er zijn geen significante verschillen tussen de carcinoomgroep en de beide controlegroepen.
- 2 Ten opzichte van de landelijke beroepsindeling zijn er zowel onder de bronchuscarcinoompatiënten als onder de beide controlegroepen significant minder mensen uit de hogere sociale klassen. Arbeiders uit agrarische bedrijven komen in al onze drie groepen significant meer voor dan overeenkomt met het landelijk gemiddelde. In ons agrarisch noorden was dit ook wel te verwachten.

## E. ROOKGEWOONTEN

### 1. De vrouwen uit het onderzoek

Er waren 6 vrouwelijke carcinoom-patiënten:

4 hebben nooit regelmatig gerookt,

1 rookte 2 sigaretten per dag,  
 1 rookte 4 à 5 sigaretten per dag.  
 6 vrouwelijke controlepersonen van groep B:  
 5 hebben nooit regelmatig gerookt,  
 1 rookte 10 sigaretten per dag.

Het aantal vrouwelijke patiënten is te klein om conclusies over een verband tussen longcarcinoom en roken bij vrouwen te kunnen trekken. Wel valt op, dat 4 van de 6 longcarcinoompatiënten nooit in hun leven regelmatig gerookt hebben.

## 2. Sigaretten

Als maatstaf voor de indeling in de 3 rookcategorieën (0—10 sigaretten dd., 10—20 sigaretten dd.,  $\geq 20$  sigaretten dd.) werd het gemiddeld per dag gerookte aantal sigaretten over de laatste 10 jaar genomen, bij de carcinoompatiënten over de laatste 10 jaar vóór de ontdekking van het carcinoom. We kregen het volgende resultaat:

TABEL 5.

Sigaretten per dag	Indeling in de 3 rookcategorieën					
	Groep A, n = 144		Groep B, n = 144		Groep C, n = 96	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
0—10	53	36,8	80	55,6	34	35,4
10—20	55	38,2	42	29,2	36	37,5
$\geq 20$	36	25,0	22	15,3	26	27,1

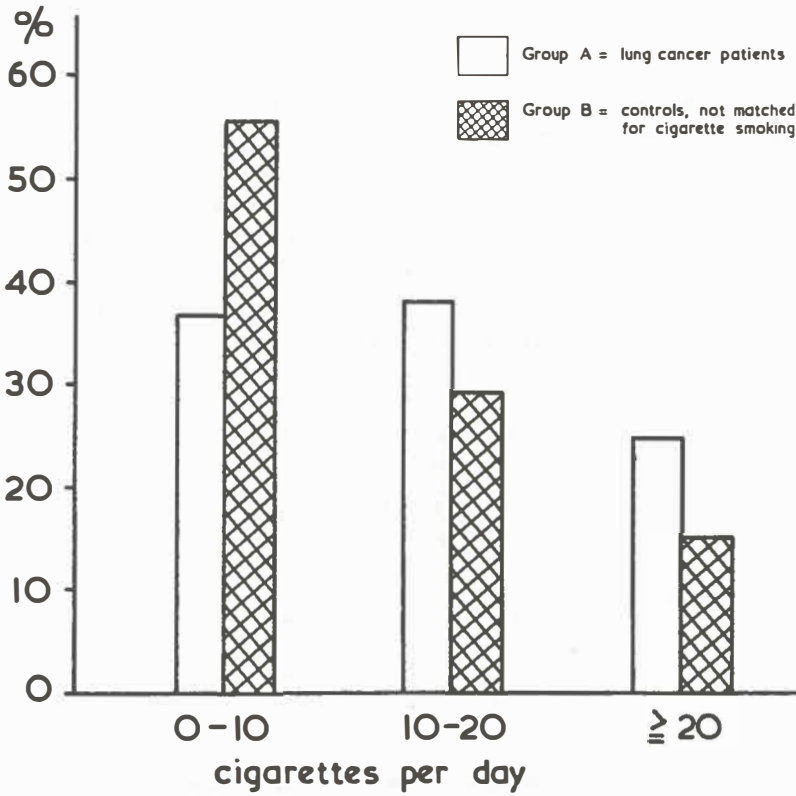
Er werden dus, zoals ook algemeen in de literatuur wordt vermeld, meer sigaretten gerookt door de longcarcinoompatiënten dan door de controlepersonen. Dit verschil was significant:  $0,01 > p > 0,005$ .

PASSEY (1962) vond onder een groep Engelse mannelijke bronchuscarcinoompatiënten een gemiddeld per dag gerookt aantal sigaretten van 23; in ons onderzoek was dit ruim 12. Onze longcarcinoompatiënten uit Noord-Nederland waren dus minder sterke sigarettenrokers dan de patiënten uit dit Engelse onderzoek. De leeftijd, waarop de patiënten gemiddeld waren begonnen te roken, was bij het onderzoek van PASSEY 17 jaar, bij ons onderzoek 15,8 jaar.

De controlepersonen van groep B rookten gemiddeld per dag ruim 8 sigaretten en waren met roken begonnen op de leeftijd van 16,2 jaar.

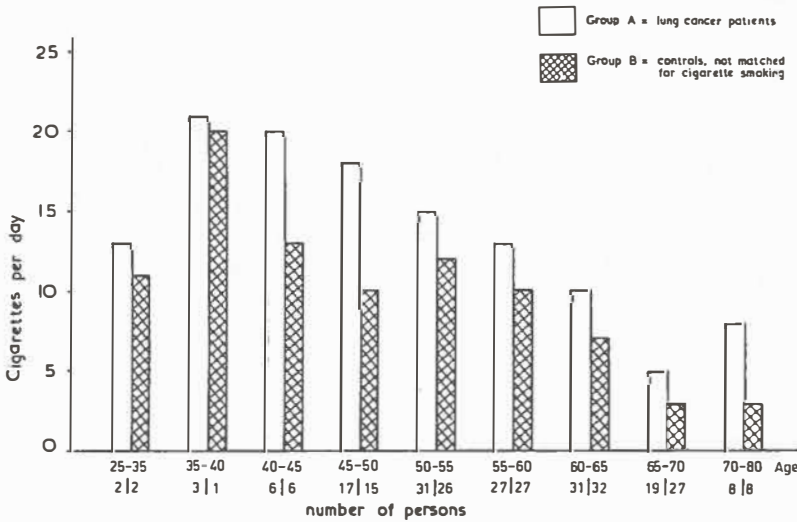
Bekijken we het gemiddeld per dag gerookte aantal sigaretten in de diverse leeftijdsklassen, dan krijgen we grafiek 15.

GRAFIEK 14



Smoking categories in group A and group B.  
Rookcategorien in groep A en groep B.

GRAFIEK 15.



Cigarettes smoked per day and age distribution.  
Aantal per dag gerookte sigaretten en leeftijdsverdeling.

In elke leeftijdsklasse is het aantal door de carcinoompatiënten gerookte sigaretten groter dan het aantal, dat de controlepersonen van groep B rookten. Bovendien is er een daling met het stijgen van de leeftijd. Oudere carcinoompatiënten (en controles) rookten minder sigaretten dan de jongere. Dit stemt niet overeen met de bevinding van PASSEY, dat de oudere carcinoompatiënten even veel sigaretten rookten als de jongere.

PASSEY vond ook bij sterke en minder sterke rokers vrijwel geen verschil in de leeftijd, waarop het carcinoom zich openbaarde.

Bij ons onderzoek vonden wij het volgende:

TABEL 6. Aantal per dag gerookte sigaretten en leeftijd bij de eerste opname wegens longcarcinoom

Sigaretten per dag	Aantal patiënten	Leeftijd in jaren
0—10	53	61,6
10—20	55	54,7
20—30	26	52,2
30—40	8	52,9
40 en meer	2	52,0

Bij de rokers van 20 sigaretten dd. en meer zijn de verschillen in „age of onset” van het carcinoom zeer klein, de leeftijd bij de lichtste rookcategorie ligt echter hoger dan die van de andere rookcategorieën.

Voor de eerste 100 personen van elke groep was het totale aantal gerookte sigaretten per dag als volgt:

groep A: 1231,

groep B: 822,

groep C: 1184.

We zien dat groep B aanmerkelijk minder rookte dan groep A. Dat ook groep C iets minder rookte dan groep A komt door een gering verschil in het aantal gerookte sigaretten binnen de drie rookcategorieën.

De laatste 50 bronchuscarcinoompatiënten rookten samen 540 sigaretten per dag en de daarbij behorende controlepersonen uit groep B 403.

### 3. Sigaren en pijp

De controlegroepen werden t.o.v. de carcinoomgroep niet „gematcht” op sigaren- en pijproken.

In totaal rookten onze 3 groepen per week:

groep A: 514 sigaren en 4420 gram pijptabak,  
 groep B: 521 sigaren en 2825 gram pijptabak,  
 groep C: 530 sigaren en 2678 gram pijptabak.

Twee kleine sigaren werden als 1 grote geteld.

Bij groep C zijn de getallen ter wille van de vergelijkbaarheid met 1,5 vermenigvuldigd om voor elke groep te kunnen stellen  $n = 150$ .

We zien, dat in sigarenroken vrijwel geen verschil tussen de groepen bestond, maar dat de longcarcinoompatiënten sterkere pijprokers waren dan de andere groepen.

#### 4. Niet-rokers

Van de vrouwen hebben, zoals al werd vermeld, 4 van de 6 longcarcinoompatiënten en 5 van de 6 op sigaretten roken niet „gematchte” vrouwelijke controlepersonen nooit in hun leven regelmatig gerookt.

Bij de mannen vonden we:

TABEL 7. Niet-rokers

	Groep A, n=144		Groep B, n=144		Groep C, n=96	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Geen sigaretten in de laatste 10 jaar	23	16	45	31,3	16	16,7
Geen sigaretten, sigaren of pijp in de laatste 10 jaar	3	2,1	18	12,5	4	4,2
Nooit regelmatig gerookt in het hele leven	0	0	9*	6,3	1	1

\* 4 van de 9 personen gebruikten regelmatig pruimtabak.

We zien dat er meer zeer lichte of zelfs absolute niet-rokers onder de mannen van groep B waren dan onder de longcarcinoompatiënten.

#### F. CARA

##### 1. Inleiding

Zoals reeds in het vorige hoofdstuk werd vermeld, gingen we de volgende CARA-criteria na:

- |   |   |  |
|---|---|--|
| a | persoonlijke anamnese uit de jeugd (t/m lagere schooljaren) | } voor chronische hoest, chronische astmatische bronchitis, asthma bronchiale, hooikoorts, dauwworm. |
| b | idem op latere leeftijd                                     |  |
| c | familieanamnese   |  |

- d fysisch onderzoek van de longen (diffuse piepende ronchi),
- e aantal eosinofiele leukocyten in het sputum,
- f effect van bronchusverwijdende en -vernauwende middelen op de longfunctie (V.C., 1 sec.cap.),
- g aantal eosinofiele leukocyten in het bloed bij de nuchtere patiënt onder basale condities.

Meestal was het mogelijk het gehele hierboven vermelde onderzoek te verrichten (behalve punt g).

Bij de carcinoomgroep is tweemaal de bepaling van de histamedrempel en tweemaal de bepaling van het effect van thiazinamium mislukt wegens te slechte klinische toestand of te gering intellect van de patiënt. Bij de controlepersonen mislukte tweemaal de bepaling van het effect van thiazinamium en éénmaal werd deze bepaling geweigerd.

Het tellen van het aantal eosinofielen in het bloed bij de nuchtere en in basale toestand verkerende patiënt kon alleen plaatsvinden bij de klinisch opgenomen patiënten (128) en bij de in de stad Groningen wonende controlepersonen 's morgens vroeg aan huis (bij 28 personen van groep B en bij 20 personen van groep C). Vijfmaal werd deze bepaling door de controlepersonen geweigerd.

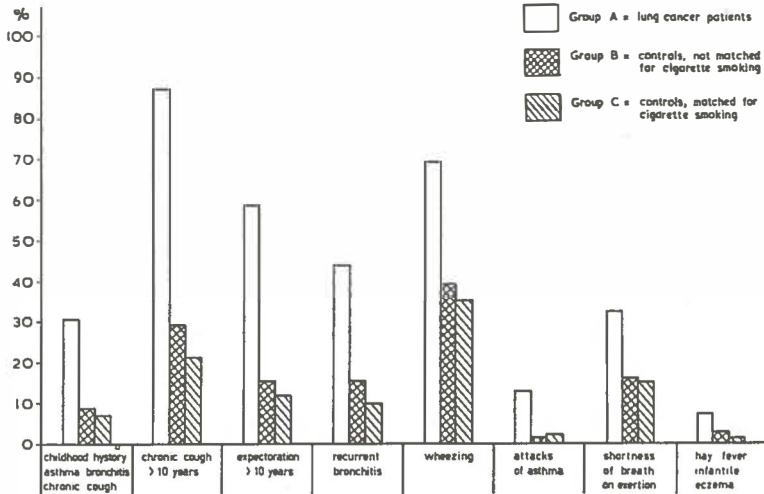
## 2. Persoonlijke anamnese

Wij vonden de volgende aanknopingspunten voor CARA in de eigen anamnese bij onze drie groepen:

TABEL 8. Persoonlijke anamnese voor CARA

Kenmerken	Groep A, n=150		Groep B, n=150		Groep C, n=100	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
1 In de jeugd:						
astma, astmatische bronchitis, regelmatig hoesten	46	30,7	13	8,7	7	7
2 Op latere leeftijd:						
chronisch hoesten (> 10 jaar)	131	87,3	44	29,3	21	21
sputum opgeven (> 10 jaar)	88	58,7	23	15,3	12	12
recidiverende bronchitiden	66	44,0	23	15,3	10	10
piepen op de borst	104	69,3	59	39,3	35	35
benauwdheidsaanvallen	19	12,7	2	1,3	2	2
kortademig bij inspanning	48	32,0	24	16,0	15	15
3 hooikoorts	6	4,0	3	2,0	1	1
dauwworm	5	3,3	1	0,7	0	0

GRAFIEK 16



The personal history for chronic non-specific lung diseases in lung cancer patients and controls.

De persoonlijke anamnese voor CARA bij bronchuscarcinoompatiënten en controlepersonen.

Vrijwel alle symptomen, die tot de CARA behoren, blijken veel frequenter in de bronchuscarcinoomgroep voor te komen dan in de beide controle-groepen.

Verder vonden we nog de volgende anamnestiche gegevens, die mogelijk met de CARA-constitutie samenhangen:

TABEL 9. Aanvullende anamnestiche gegevens

	Groep A, n=150		Groep B, n=150		Groep C, n=100	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Ontsteking neusbijholten	13	8,7	6	4	3	3
Neuspoliepen	8	5,3	4	2,7	1	1
Frequente neusverkoudheden (meer dan 3 maanden van elk jaar)	44	29,3	14	9,3	8	8
>10 jaar geleden: 1 maal pneumonie	31	20,7	17	11,3	12	12
> 10 jaar geleden: meer dan 1 maal pneumonie	16	10,7	13	8,7	7	7

Ter vergelijking geven wij in de volgende tabel ook nog enkele cijfers uit de literatuur naast onze eigen getallen.

TABEL 10. Persoonlijke anamnese voor CARA in de literatuur en bij het Eigen Onderzoek

	STAEHELIN carcinoom 1925 1925/42		FINKE 1958 carc. contr.		VON GYURECH c.s. 1958 carc.	ROUING 1960 carc. contr.		Eigen Onderzoek Groep A Groep B Groep C		
Aantal	57	115	86	86	126	100	100	150	150	100
	%	%	%	%	%	%	%	%	%	%
Chronische hoest	39		90			70	25	87,3	29,3	21
Pneumonie			51		26					
Recidiverende bronchitis			65	30	38	23	9	44	15,3	10
Astma en bronchitis			30	7						
Piepen op de borst						24	9	69,3	39,3	35
Benauwdheidsaanvallen					11	13	4	12,7	1,3	2
Kortademig bij inspanning						18	7	32	16	15
Hooikoorts						1	1	4	2	1
Dauwworm						4	1	3,3	0,7	0
Pre-existent longlijden	60*	47*			64*					

\* Inclusief longtuberculose, pleuritis en pneumoconiose.



Bij het vergelijken van deze getallen moeten we er rekening mee houden, dat de gegevens bij elk onderzoek op andere wijze werden verkregen, zodat we er slechts een relatieve waarde aan mogen toekennen. Zo heeft ROUING controlepersonen uit de chirurgische kliniek genomen, terwijl bij ons eigen onderzoek buurtgenoten van de patiënten werden gekozen. Bovendien werkte ROUING ten dele met schriftelijke enquêteformulieren, terwijl alle gegevens van het eigen onderzoek afkomstig zijn van persoonlijk gevoerde gesprekken. FINKE gebruikte chirurgische en interne patiënten met niet maligne aandoeningen als controlepersonen. Anderen hadden in het geheel geen controlegroepen.

Niettegenstaande deze bezwaren blijkt wel, dat ook in de literatuur CARA-verschijnselen bij het bronchuscarcinoom zijn opgemerkt. FINKE vond zelfs 90% chronische hoesters.

Tenslotte geven wij het aantal positieve CARA-anamneses op latere leeftijd en in de jeugd in de drie rookcategorieën bij onze drie groepen.

TABEL 11. Persoonlijke anamnese voor CARA in de 3 rookcategorieën

Sigaretten per dag		In de jeugd		Latere leeftijd	
		pos.	neg.	pos.	neg.
Groep A n = 150					
0—10	n =	17	42	50	9
	59	28,8%	71,2%	84,7%	15,3%
10—20	n =	16	39	48	7
	55	29,1%	70,9%	87,3%	12,7%
≥ 20	n =	14	22	35	1
	36	38,9%	61,1%	97,2%	2,8%
Groep B n = 150					
0—10	n =	3	82	21	64
	85	3,5%	96,5%	24,7%	75,3%
10—20	n =	8	35	19	24
	43	18,6%	81,4%	44,2%	55,8%
≥ 20	n =	2	20	9	13
	22	9,1%	90,9%	40,9%	59,1%
Groep C n = 100					
0—10	n =	1	37	4	34
	38	2,6%	97,4%	10,5%	89,5%
10—20	n =	5	31	12	24
	36	13,9%	86,1%	33,3%	66,7%
≥ 20	n =	1	25	5	21
	26	3,8%	96,2%	19,2%	80,8%

We zien hieruit, dat zowel jeugdanamnese voor CARA als de anamnese voor CARA op volwassen leeftijd vaker positief is bij de longcarcinoompatiënten dan bij de controlepersonen in alle rookcategorieën.

- Binnen groep A vinden we:
- 1 Voor de jeugdanamnese:  
geen significant verschil tussen de 3 rookcategorieën ( $0,7 > p > 0,5$ ).
  - 2 Voor de anamnese op volwassen leeftijd:  
geen significant verschil tussen de rookcategorie 0—10 sigaretten dd. en de beide andere categorieën samen ( $0,5 > p > 0,3$ ).
- Binnen groep B vinden we:
- 1 Voor de jeugdanamnese:  
een significant verschil tussen de rookcategorie 0—10 sigaretten dd. en de beide andere categorieën samen ( $p = 0,025$ ).
  - 2 Voor de anamnese op latere leeftijd:  
net geen significant verschil tussen de 3 rookcategorieën ( $0,10 > p > 0,05$ ).  
Bij vergelijking van groep A met groep B vinden we:
- 1 Voor de jeugdanamnese:  
een significant verschil in de rookcategorie 0—10 sigaretten dd. ( $p = 0,001$ ).  
geen significant verschil in de rookcategorie 10—20 sigaretten dd.; wel weer een significant verschil in de rookcategorie  $\geq 20$  sigaretten dd. ( $p = 0,05$ ).
  - 2 Voor de anamnese op volwassen leeftijd:  
een sterk significant verschil in alle 3 rookcategorieën. ( $p < 0,001$ ).

### 3. Familieanamnese

Wij beperkten ons bij het opnemen van de familieanamnese op het gebied van de CARA, zoals reeds in het vorige hoofdstuk werd vermeld, tot ouders, broers, zusters en kinderen.

In tabel 12 en grafiek 17 zijn de resultaten bij onze 3 groepen vermeld.

TABEL 12. Familieanamnese voor CARA

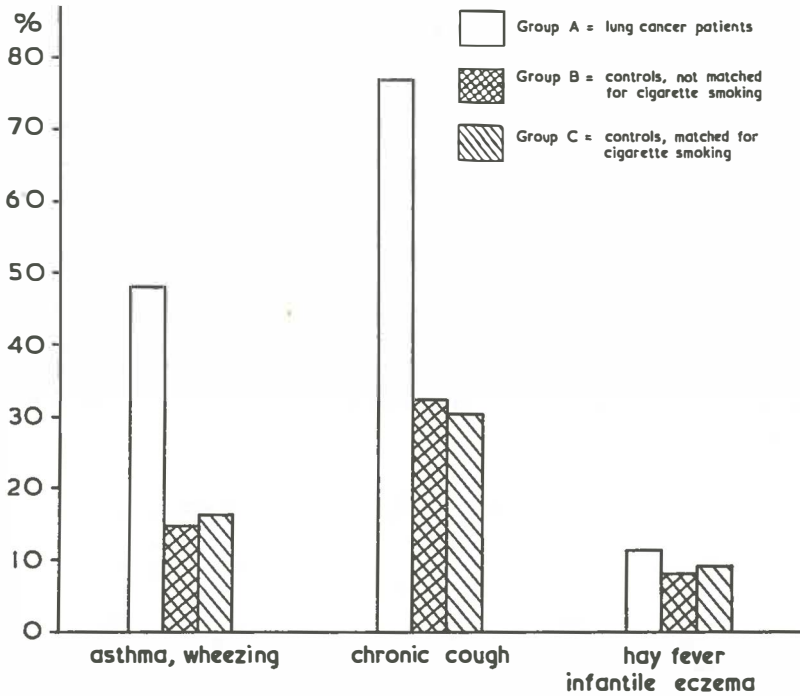
Aandoeningen	Groep A, n=150		Groep B, n=150		Groep C, n=100	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Astma, astmatische bronchitis, „benauwde borst”	72	48	22	14,7	16	16
Chronische hoest, chronische bronchitis	115	76,7	48	32	30	30
Hooikoorts	5	3,3	4	2,7	2	2
Dauwworm	12	8	8	5,3	7	7

Hierbij is de familieanamnese voor elk van de bovengenoemde factoren positief genoemd, als één of meer personen aan één van deze aandoeningen leden of geleden hadden.

In de familieanamnese wordt eveneens veel meer astma en chronische hoest bij de carcinoompatiënten dan bij de controlepersonen gevonden.

Voor hooikoorts en dauwworm zijn de getallen klein en vermoedelijk

GRAFIEK 17



The family history for chronic non-specific lung diseases in lung cancer patients and controls.

De familieanamnese voor CARA bij bronchuscarcinoompatiënten en controlepersonen.

ook onbetrouwbaar, omdat velen niet wisten, of deze aandoeningen in hun familie voorkwamen.

Hieronder volgt de verdeling van de resultaten in de diverse rookcategorieën voor onze drie groepen.

TABEL 13. Familieanamnese voor CARA in de 3 rookcategorieën

Sigaretten per dag	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.
0—10	42	17	30	55	12	26
	71,2%	28,8%	35,3%	64,7%	31,6%	68,4%
10—20	43	12	15	28	11	25
	78,2%	21,8%	34,9%	65,1%	30,6%	69,4%
≥ 20	31	5	7	15	9	17
	86,1%	13,9%	31,8%	68,2%	34,6%	65,4%

In alle 3 rookcategorieën is de familieanamnese voor CARA veel vaker positief in de carcinoomgroep dan in de beide controlegroepen.

Binnen groep A vinden we:

geen significant verschil tussen de 3 rookcategorieën ( $0,3 > p > 0,2$ ).

Binnen groep B vinden we:

geen significant verschil tussen de 3 rookcategorieën ( $0,975 > p > 0,95$ ).

Bij vergelijking van de gehele groep A met de gehele groep B vinden we:

een sterk significant verschil ( $p < 0,001$ ).

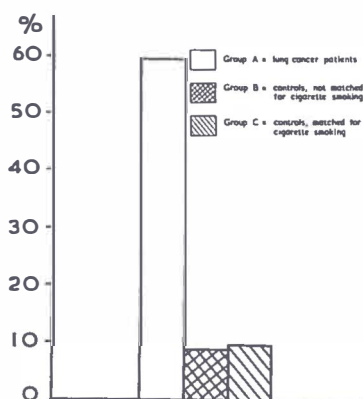
#### 4. Fysisch onderzoek van de longen

Verlengd expirium met piepende en brommende ronchi diffuus over beide longen (bij de bronchuscarcinoompatiënten aan de heterolaterale zijde van het carcinoom) hoorden wij zoals in onderstaande tabel en grafiek is aangegeven.

TABEL 14. Resultaten van het fysisch onderzoek van de longen (piepende ronchi).

Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.
89	61	13	137	9	91
59,3%	40,7%	8,7%	91,3%	9%	91%

GRAFIEK 18



Results of the physical examination of the lungs (dry rales).  
Resultaten van het fysisch onderzoek van de longen (piepende ronchi).

De verdeling over de drie rookcategorieën was als volgt:

TABEL 15. Resultaten van het fysisch onderzoek van de longen in de 3 rookcategorieën

Sigaretten per dag	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.
0—10	28 47,5%	31 52,5%	3 3,5%	82 96,5%	1 2,6%	37 97,4%
10—20	39 70,9%	16 29,1%	8 18,6%	35 81,4%	5 13,9%	31 86,1%
≥ 20	22 61,1%	14 38,9%	2 9,1%	20 90,9%	3 11,5%	23 88,5%

In alle rookcategorieën werden veel vaker diffuus piepende ronchi over de longen gehoord bij de carcinoompatiënten dan bij de beide controle-groepen.

Hoewel we bij de carcinoompatiënten alleen de bevindingen aan de heterolaterale zijde van het carcinoom meegeteld hebben, blijft hierop natuurlijk toch de kritiek mogelijk, dat het carcinoom ook invloed kan hebben uitgeoefend op de auscultatoire bevindingen bovenge andere long.

Zowel bij de carcinoompatiënten als bij de controlepersonen vond auscultatie van de longen voor dit onderzoek slechts éénmaal plaats.

### 5. Sputumeosinofilie

Zoals in het vorige hoofdstuk werd vermeld, is het mogelijk, dat bij de carcinoompatiënten het niet vinden van een sputumeosinofilie het gevolg was van de bij deze patiënten veelvuldig bestaande obstructiepnemonie. Onder invloed van een infect neemt immers het aantal eosinofielen in het sputum af (ISRAËLS, 1952). Desondanks vonden wij een groot aantal positieve waarden.\*

De controlepersonen kregen, voor zover ze aangaven, dat ze geregeld of zo nu en dan sputum opgaven, drie potjes mee met het verzoek deze op

\* Bij de carcinoomgroep waren 8 patiënten, bij wie in alle 3 onderzochte sputa een infect werd gevonden; geen van deze sputa toonde een eosinofilie. Het is mogelijk, dat nog andere carcinoompatiënten een infect hadden, dat t.g.v. de bronchusobstructie door het carcinoom niet in het sputum tot uitdrukking kwam. Het aantal eosinofielen in het sputum bij de carcinoomgroep zal in verband hiermee eerder te lage waarden tonen dan te hoge.

Bij de controlegroepen waren bij 3 personen alle onderzochte sputa geïnfecteerd; 2 van deze personen, bij wie de sputa alleen haemofilus influenzae bevatten, hadden desondanks een sputumeosinofilie groep II.

verschillende dagen met vers ochtendsputum naar ons op te sturen. Voor zover zij in staat waren bij het onderzoek op te geven, werd dan het eerste sputummonster bekeken.

Bij een deel van de carcinoompatiënten en van de controlepersonen werd de telling van het aantal eosinofielen nog volgens de oude methode in procenten gedaan, later werd de nieuwe indeling in groepen toegepast.

De resultaten bij onze 3 groepen waren als volgt:

TABEL 16. Eosinofielen in het sputum

	Groep A, n = 150	Groep B, n = 150	Groep C, n = 100
Oude indeling			
Geeft niet op	4	106	73
Negatief (< 15%)	44	5	4
Twijfelachtig (15—50%)	11	5	3
Positief (50—80%)	10	3	2
Sterk positief (80—100%)	35	2	3
Nieuwe indeling			
Groep O	30	16	7
Groep I	2	0	1
Groep II	8	6	2
Groep III	4	4	2
Groep IV	2	0	1
Sputum niet ingeleverd		3	2

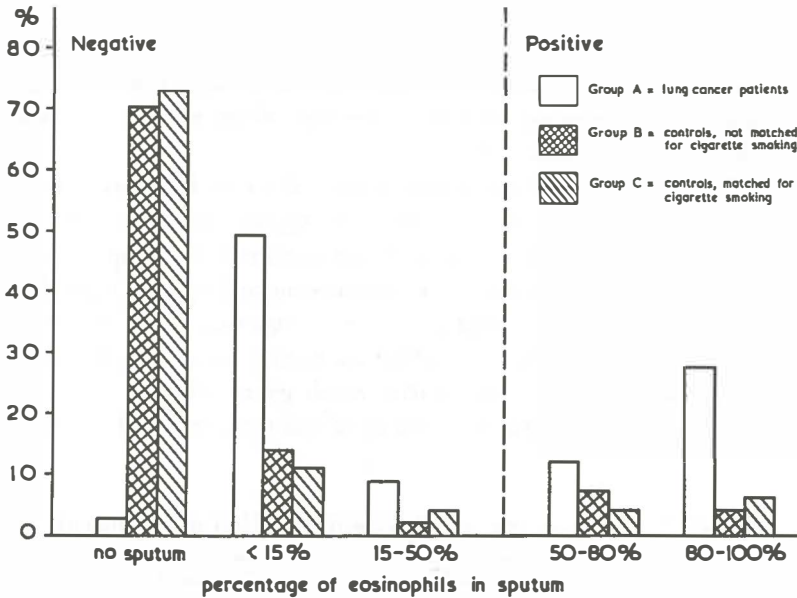
Bij groep B verzuimden 3 personen, die wel vermeld hadden af en toe sputum op te geven, ons dit te sturen; 2 van deze personen vielen ook in groep C.

De nieuwe indeling geeft een wat genuanceerder inzicht in de verdeling van het aantal eosinofielen. De oude indeling is hierin echter niet goed onder te brengen. Daarom geven wij voor een overzicht van de resultaten nog eens alle uitslagen, omgerekend in de oude telwijze. Groep O hebben we bij de negatieve uitslagen geteld (< 15%), groep I bij de twijfelachtige (15—50%), groep II bij de positieve (50—80%) en de groepen III en IV bij de sterk positieve (80—100%).

TABEL 17. Percentage eosinofielen in het sputum

	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Geeft niet op	4	2,7	106	70,7	73	73
Negatief (< 15%)	74	49,3	21	14	11	11
Twijfelachtig (15—50%)	13	8,7	5	3,3	4	4
Positief (50—80%)	18	12	9	6	4	4
Sterk positief (80—100%)	41	27,3	6	4	6	6
Geen sputum ingeleverd			3		2	

GRAFIEK 19



The prevalence of sputumeosinophilia.  
Het voorkomen van sputumeosinofilie.

Sputumeosinofilie werd dus veel vaker gevonden bij de bronchuscarcinoompatiënten dan bij de controlepersonen uit beide groepen. Als we echter het percentage positieve bevindingen van *diegenen, die sputum opgaven*, nagaan, dan vinden we voor groep A 40,4%, voor groep B 36,6% en voor groep C 40,0%. Dit percentage ligt dus vrij constant en wijst er o.i. op, dat het sputum opgeven op zichzelf een teken van CARA is. Als dit zo is, dan blijkt, dat vrijwel alle carcinoomgevallen tot deze CARA-groep behoren.

Tot slot vermelden we voor de sputumeosinofilie de verdeling over de drie rookcategorieën in onze drie groepen.

Positief werd hierbij een aantal eosinofielen van meer dan 50% of groep II en hoger gerekend.

TABEL 18. Sputumeosinofilie in de 3 rookcategorieën

Sigaretten per dag	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.
0—10	22	35	5	13	2	5
10—20	22	33	7	10	6	7
≥ 20	15	19	3	3	2	3
Geen sputum of niet ingeleverd	4		109		75	

## 6. Effect van thiazinamium (multergan) op de longfunctie

Bij het bepalen van het effect van thiazinamium op de V.C. en de 1 sec.cap. rekenden we een effect van 10% of meer op één of beide van deze maten als positief. Hiermee is dan het bestaan van een althans ten dele reversibele bronchusobstructie aangetoond.

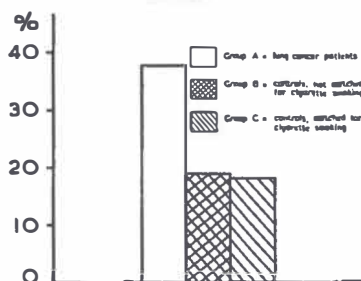
De V.C. is bij oudere CARA-patiënten meestal wel te laag, maar deze te lage waarde kan noch in het algemeen, noch bij het carcinoom in het bijzonder als CARA-kenmerk gelden. Ook een gestoorde 1 sec.cap. op zichzelf zou mogelijk met het carcinoom samen kunnen hangen, al is dit al wat moeilijker in te zien. Het vinden van een reversibele factor bij de uitademingsstoornis is echter een duidelijke aanwijzing voor CARA, die immers door de reversibele bronchusobstructie wordt gekenmerkt.

Onderstaande tabel en grafiek geven de bevindingen in onze drie groepen weer:

TABEL 19. Effect van een bronchusverwijdend middel (thiazinamium)

	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.
	57	91	28	119	18	82
	38%	60,7%	18,7%	79,3%	18%	82%
Niet gelukt		2		3		

GRAFIEK 20



Percentage of positive effects of thiazinamium (multergan®).  
 $\geq 10\%$  upon V.C. and/or F.E.V.<sub>1</sub>.  
 Percentage positieve effecten van thiazinamium (multergan®).  
 $\geq 10\%$  op V.C. en/of 1 sec.cap.

Een positief multerganeffect werd dus ruim 2 maal zo vaak gezien bij de carcinoompatiënten als bij de beide controlegroepen. (VON GYURECH-



VÁGÓ en SCHERRER vonden bij 65% van hun longcarcinoompatiënten een positief effect van isopropylnoradrenaline op een gestoorde 1 sec.cap.).

Van de positieve reacties op thiazinamium zijn er 7 op 16 postoperatieve bepalingen bij patiënten zonder tekenen van metastasering. Hierop kan het carcinoom in geen geval van invloed zijn geweest.

Bij de carcinoompatiënten kon de bepaling 2 maal niet plaatsvinden, bij groep B 3 maal niet. Bij groep C is de bepaling in alle gevallen gelukt.

Voor onze drie rookcategorieën vinden we:

TABEL 20. Effect van een bronchusverwijdend middel (thiazinamium) in de 3 rook-categorieën

Sigaretten per dag	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	pos.	neg.	pos.	neg.	pos.	neg.
0—10	24 41,4%	34 58,6%	15 18,3%	67 81,7%	5 13,2%	33 86,8%
10—20	23 42,6%	31 57,4%	9 20,9%	34 79,1%	9 25%	27 75%
≥ 20	10 27,8%	36 72,2%	4 18,2%	18 81,8%	4 15,4%	22 84,6%
Niet gelukt	2		3			

In alle drie rookcategorieën is het effect van thiazinamium vaker positief bij de carcinoompatiënten dan bij de controlepersonen.

### 7. Bepaling van de histaminedrempel

Ook bij de bepaling van de histaminedrempel bij inhalatie rekenden we bij een daling van 10% van de V.C. en/of de 1 sec.cap., dat de drempelwaarde was bereikt.

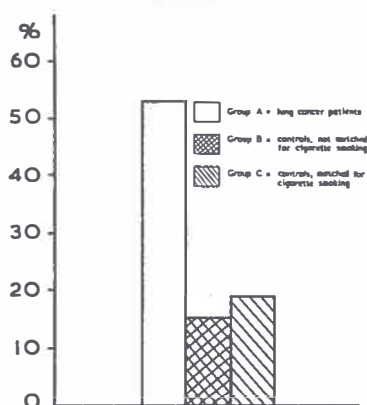
In principe zou men kunnen stellen, dat het carcinoom van invloed kan zijn op de gevonden drempelwaarden. Hiervoor zijn echter geen aanwijzingen.

In onderstaande tabel en grafiek vermelden we de resultaten van dit onderzoek in onze drie groepen.

TABEL 21. Histaminedrempel bij inhalatie

Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
≤ 32 mg/ml	> 32 mg/ml	≤ 32 mg/ml	> 32 mg/ml	≤ 32 mg/ml	> 32 mg/ml
80	68	23	127	19	81
53,3%	45,3%	15,3%	84,7%	19%	81%
Niet gelukt 2					

GRAFIEK 21



Percentage of persons with bronchial hyperreactivity, following inhalation of histamine (threshold value  $\leq 32$  mg/ml).

Percentage personen met bronchiale hyperreactiviteit bij inhalatie van histamine (drempelwaarde  $\leq 32$  mg/ml).

Er werden dus ongeveer 3 maal zo veel positieve histaminedrempels gevonden onder de longcarcinoompatiënten als onder de beide controle-groepen.

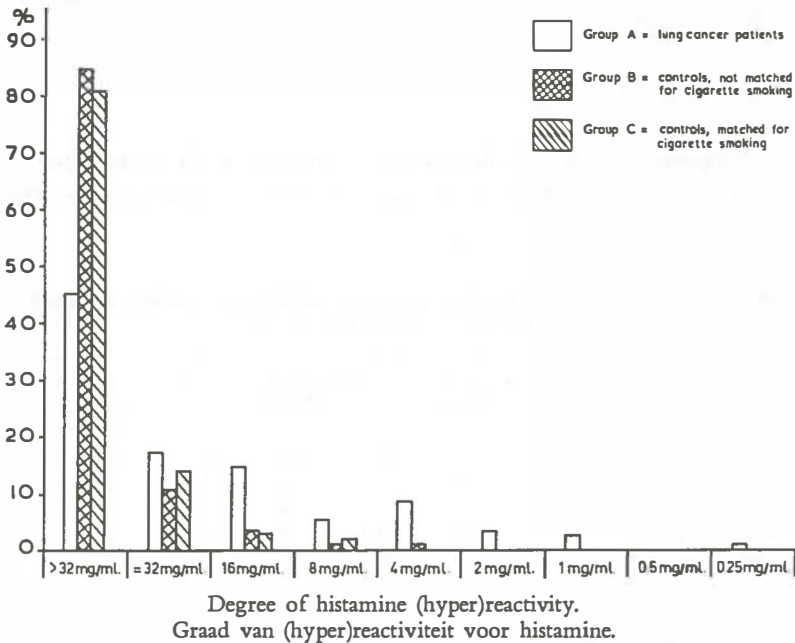
Bij de bronchuscarcinoompatiënten kon de bepaling 2 maal niet plaatsvinden, bij de controlepersonen is in alle gevallen de bepaling gelukt. Bij de longcarcinoomgroep werd dit onderzoek 20 maal postoperatief verricht bij patiënten zonder tekenen van metastasering. Hierbij werden 16 maal verlaagde drempelwaarden verkregen. Hierop kan het carcinoom zelf dus niet van invloed zijn geweest.

De bepaling van de histaminedrempel is semi-kwantitatief, en daarom volgen hieronder de gevonden drempelwaarden in mg/ml.

TABEL 22. Histaminedrempel in mg/ml

Histaminedrempel	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
> 32 mg/ml	68	45,3	127	84,7	81	81
= 32 mg/ml	26	17,3	16	10,7	14	14
16 mg/ml	22	14,7	5	3,3	3	3
8 mg/ml	8	5,3	1	0,7	2	2
4 mg/ml	13	8,7	1	0,7	0	0
2 mg/ml	5	3,3	0	0	0	0
1 mg/ml	4	2,7	0	0	0	0
0,5 mg/ml	0	0	0	0	0	0
0,25 mg/ml	2	1,3	0	0	0	0
Bepaling mislukt	2					

GRAFIEK 22



Niet alleen vonden we dus onder de bronchuscarcinoompatiënten meer personen met tekenen van een verhoogde aspecifieke bronchiale prikkelbaarheid, maar ook vonden we de zeer lage drempelwaarden vaker onder de carcinoompatiënten dan onder de controlepersonen. Drempelwaarden beneden 8 mg/ml vonden we onder de carcinoompatiënten 24 maal en bij de controlegroepen resp. 1 maal en 0 maal.

Wij geven nu de verdeling van de drempelwaarden in de drie rookcategorieën.

TABEL 23. Histaminedrempel in de 3 rookcategorieën.

Sigaretten per dag	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	≤ 32 mg/ml	> 32 mg/ml	≤ 32 mg/ml	> 32 mg/ml	≤ 32 mg/ml	> 32 mg/ml
0—10	33 56,9%	25 43,1%	15 17,6%	70 82,4%	7 18,4%	31 81,6%
10—20	26 47,3%	29 52,7%	6 14%	37 86%	8 22,2%	28 77,8%
≥ 20	21 60%	14 40%	2 9,1%	20 90,9%	4 15,4%	22 84,6%
Bepaling mislukt	2					

In alle 3 rookcategorieën is het verschil tussen de longcarcinoomgroep en de beide controlegroepen zeer duidelijk.

### 8. Intracutane allergietests

De allergietests konden bij alle carcinoompatiënten en alle controlepersonen worden gedaan. In onderstaande tabel worden de gevonden resultaten vermeld.

TABEL 24. Huidallergie voor huisstof, gemengde schimmels, branden van schimmels, gemengde pollen, haren en veren

	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Alle reacties negatief	129	86	138	92	91	91
1 reactie positief	8	5,3	6	4	2	2
2 reacties positief	3	2	4	2,7	4	4
3 reacties positief	8	5,3	2	1,3	2	2
4 reacties positief	0	0	0	0	1	1
5 reacties positief	1	0,7	0	0	0	0
niet te beoordelen (ook coca +)	1	0,7	0	0	0	0

De huidreacties zijn dus meestal negatief in alle drie groepen, zoals ook te verwachten is bij deze mensen van over het algemeen middelbare leeftijd en ouder (TEN CATE 1954, ZUIDERWEG 1962). Er werden iets meer positieve reacties bij de carcinoompatiënten gevonden dan bij de controlepersonen.

### 9. Bloedeosinofilie

Het aantal eosinofiele leukocyten in het bloed bij de nuchtere patiënt onder basale omstandigheden werd bij 128 van de 150 longcarcinoompatiënten bepaald. Van deze patiënten had 35,9% op het tijdstip van de bepaling een bronchusinfect. Evenals bij de sputumeosinofilie, is het mogelijk dat bij de longcarcinoompatiënten het aantal eosinofielen in het bloed beïnvloed is door een infect. Dan zou echter eerder een te laag aantal positieve bevindingen zijn verkregen dan een te hoog.

Bij de controlepersonen uit de stad Groningen werd deze bepaling 's morgens vroeg aan huis verricht bij 28 van 150 personen uit groep B en bij 20 van 100 personen uit groep C.

De resultaten zijn vermeld in onderstaande tabel.

TABEL 25. Aantal eosinofielen in het bloed

	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	> 250/ mm <sup>3</sup>	≤ 250/ mm <sup>3</sup>	> 250/ mm <sup>3</sup>	≤ 250/ mm <sup>3</sup>	> 250/ mm <sup>3</sup>	≤ 250/ mm <sup>3</sup>
Niet bepaald	46	82	3	25	2	18
	22		122		80	

Ook voor het kenmerk bloedeosinofilie volgt hieronder de verdeling over de drie rookcategorieën.

TABEL 26. Aantal eosinofielen in het bloed in de 3 rookcategorieën

Sigaretten per dag	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	> 250/ mm <sup>3</sup>	≤ 250/ mm <sup>3</sup>	> 250/ mm <sup>3</sup>	≤ 250/ mm <sup>3</sup>	> 250/ mm <sup>3</sup>	≤ 250/ mm <sup>3</sup>
0—10	21	28	3	11	1	7
10—20	16	33	0	11	1	6
≥ 20	9	21	0	3	0	5
Niet bepaald	22		122		80	

Hoewel de getallen in de controlegroepen klein zijn, lijkt toch ook bloedeosinofilie in alle 3 rookcategorieën meer voor te komen bij de carcinoompatiënten dan bij de controlepersonen.

#### 10. Aantal positieve CARA-kenmerken per persoon

We hebben de volgende kenmerken genomen:

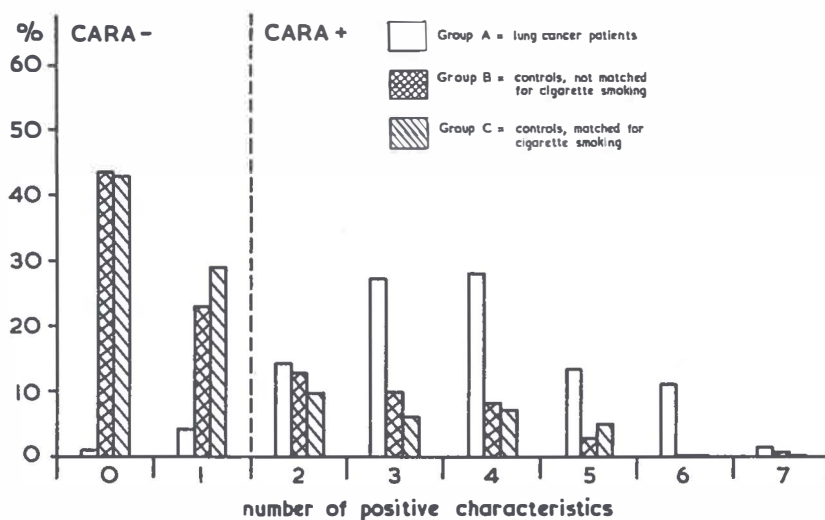
- 1 persoonlijke anamnese voor CARA (jeugdanamnese en anamnese op latere leeftijd samen als één kenmerk gerekend),
- 2 familieanamnese voor CARA,
- 3 piepende ronchi,
- 4 sputumeosinofilie,
- 5 effect van thiazinamium op V.C. en/of 1 sec.cap. van 10% of meer,
- 6 positieve intracutane allergietest,
- 7 histamedrempel bij inhalatie van ≤ 32 mg/ml.

De bloedeosinofilie is buiten beschouwing gelaten, omdat de bepaling hiervan bij de controlepersonen slechts in een klein aantal gevallen kon geschieden. Maximaal zijn dus 7 positieve CARA-kenmerken per persoon mogelijk.

TABEL 27. Aantal positieve CARA-kenmerken per persoon

Aantal kenmerken	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
0	1	0,7	65	43,3	43	43
1	5	3,3	34	22,7	29	29
2	22	14,7	20	13,3	10	10
3	41	27,3	13	8,7	6	6
4	42	28	11	7,3	7	7
5	19	12,7	6	4	5	5
6	18	12	0	0	0	0
7	2	1,3	1	0,7	0	0

GRAFIEK 23



Percentage of persons with an increasing number of positive characteristics of chronic non-specific lung diseases (CARA).

Percentage personen met een toenemend aantal CARA-kenmerken.

Ook hebben wij het aantal positieve CARA-kenmerken per persoon in de drie rookklassen nagegaan.

TABEL 28. Aantal pos. CARA-kenmerken per persoon in de 3 rookcategorieën.

Aantal pos. kenmerken	Groep A, n = 150			Groep B, n = 150			Groep C, n = 100		
	sigaretten per dag			sigaretten per dag			sigaretten per dag		
	0—10	10—20	≥20	0—10	10—20	≥20	0—10	10—20	≥20
	n=59	n=55	n=36	n=85	n=43	n=22	n=38	n=36	n=26
0	0	1	0	37	18	10	16	17	10
1	4	1	0	24	7	3	16	5	8
2	13	6	3	10	6	4	4	3	3
3	14	12	15	6	5	2	1	3	2
4	13	21	8	6	3	2	0	5	2
5	6	6	7	1	4	1	1	3	1
6	8	7	3	0	0	0	0	0	0
7	1	1	0	1	0	0	0	0	0

Twee of meer positieve kenmerken worden dus zeer veel vaker gevonden bij de bronchuscarcinoompatiënten dan bij de beide controlegroepen en dit geldt voor elk van de drie rookcategorieën.

#### G. ENKELE NOG NIET VERMELDE ANAMNESTISCHE GEGEVENS

Vanwege de in de literatuur geopperde mogelijkheid van een verband tussen longcarcinoom enerzijds en tuberculose en Spaanse griep anderzijds, hebben wij bij het opnemen van de anamnese naar deze beide ziekten gevraagd.

TABEL 29. Influenza, tuberculose en pleuritis in de persoonlijke en in de familieanamnese

Aandoeningen	Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
	Aantal	%	Aantal	%	Aantal	%
Influenza in 1918/1920	47	31,3	51	34	39	39
Tuberculose	2	1,3	1	0,7	5	5
Pleuritis	9	6	8	5,3	7	7
Tuberculose in de familie	16	10,7	27	18	18	18
Pleuritis in de familie	14	9,3	15	10	8	8

Noch tuberculose, noch influenza, noch pleuritis kwamen onder onze carcinoompatiënten méér voor dan onder de controlepersonen.

#### H. FAMILIAIR VOORKOMEN VAN BRONCHUSCARCINOOM

Bij het opnemen van de familieanamnese werd 7 maal vermeld door de bronchuscarcinoompatiënten, dat nog een ander familielid aan longcarcinoom leed of geleden had, nl:

1 Een man met een planocellulair longcarcinoom had een broer, die aan

een planocellulair longcarcinoom was gestorven. Beide gevallen zijn histologisch bewezen.

- 2 Een man met een histologisch bewezen „oatcell”carcinoom had een oom (broer van de vader) met een histologisch bewezen plaveiselcelcarcinoom.
- 3 Een man met een alveolaircelcarcinoom (histologisch bewezen via een proefbiopsie uit de long) had een broer met een eveneens bewezen alveolaircelcarcinoom.
- 4 Een man met een histologisch bewezen plaveiselcelcarcinoom had een broer, die een aantal jaren tevoren bij ons opgenomen was geweest met een tumor in de rechter hilusstreek en een vena cava superior syndroom; hiervan is geen histologie bekend.
- 5 Een man met een histologisch bewezen planocellulair longcarcinoom had een broer met een histologisch bewezen carcinoma solidum van de rechterbovenkwabsbronchus.
- 6 Een man met een planocellulair longcarcinoom had een broer, die later (1963) bij ons opgenomen werd, en eveneens een planocellulair longcarcinoom bleek te hebben.
- 7 Een man met een tumorschaduw op de thoraxfoto links boven en met nervus recurrens- en nervus frenicus-paralyse had een vader, die in 1943 overleden is aan een histologisch bewezen planocellulair carcinoom van de linkerbovenkwabsbronchus.

Geen van de controlepersonen vermeldde een familielid, dat aan longcarcinoom was gestorven. De getallen zijn klein, maar het verschil lijkt suggestief voor een familiale factor bij het longcarcinoom.

#### I. HISTOLOGISCHE EN/OF CYTOLOGISCHE TYPERING VAN DE BRONCHUS-CARCINOMEN

Hieronder geven wij een overzicht van de typering van onze carcinoomgevallen, zoals deze in onze kliniek worden ingedeeld.

TABEL 30. Typering van de bronchuscarcinomen

carcinoma planocellulare	80
carcinoma planocellulare solidum	21
carcinoma solidum	12
„oatcell” (kleincellig anaplastisch) carcinoom	15
adenocarcinoom	5
alveolaircelcarcinoom	2
menstype adenocarcinoom/planocellulair carcinoom	1
ongedifferentieerd of matig gedifferentieerd carcinoom	9
carcinoom, niet nader te typeren	3
onbekend	3
	<hr/> 151



Eén patiënt had in 1952 een histologisch bewezen planocellulair carcinoom en in 1962 een histologisch bewezen „oatcell” carcinoom van de andere long, vandaar dat het totale aantal typering 151 bedraagt.

Als we de indeling van KREYBERG toepassen op bovenstaande gegevens krijgen we:

TABEL 31. Typering van de bronchuscarcinomen volgens KREYBERG

Groep I tumoren (plaveiselcelcarcinomen en „oatcell” carcinomen)	116	(76,8%)
Groep II tumoren (adenocarcinomen en alveolaircelcarcinomen)	7	( 4,6%)
mengtype	1	( 0,7%)
Niet in groep I of II onder te brengen	27	(17,9%)
	151	

Hieruit blijkt dus, zoals we al hadden vermoed, dat de groep van de planocellulaire longcarcinomen of groep I volgens KREYBERG sterk overweegt (76,8% van de gevallen). De conclusies van ons onderzoek zullen dus alleen op deze groep carcinomen betrekking kunnen hebben.

Bij de indeling in bovengenoemde typen was 125 maal (83,3%) materiaal voor histologisch onderzoek beschikbaar (bronchoscopieproefexcisie, supraclaviculaire proefexcisie volgens DANIËLS, resectie preparaat of obductie). Van de 25 gevallen, waarin geen materiaal voor histologisch onderzoek beschikbaar was, was er bij 22 wel een positieve cytologie van sputum en/of bronchussecret.

Van de 3 gevallen waarbij ook de sputumcytologie negatief was, had één patiënt een nervus recurrens-paralyse en röntgenologisch een groeiende haard, maar de longfuncties waren te slecht voor verder onderzoek; de tweede had een duidelijke tumorschaduw op de thoraxfoto en een nervus frenicus- en nervus recurrens-paralyse en bij de derde was de tumor door de bronchoscoop te zien, maar niet bereikbaar, en bij operatie bleek de tumor inoperabel door grote pathologische klieren op de vaten en in het mediastinum. De chirurg durfde geen proefexcisie te riskeren.

Van de 22 patiënten met alleen positieve sputumcytologie hadden 7 tevens een vena cava superior syndroom, nerves recurrens-paralyse of nervus frenicus-paralyse of een combinatie hiervan, 6 hadden te slechte longfuncties voor nader onderzoek, 3 waren bij thoracotomie inoperabel waarvan één later een dwarslaesie en een pleuritis carcinomatosa ontwikkelde, 3 weigerden operatie, 1 had een pleuritis carcinomatosa, 1 toonde tekenen van hersenmetastasen en 1 had een brede starre carina.

De typering van de gevallen met alleen positieve cytologie was als volgt:

carcinoma planocellulare . . . . .	11
„oatcell” carcinoom . . . . .	3
adenocarcinoom . . . . .	1
ongedifferentieerd of matig gedifferentieerd carcinoom . . . . .	6
carcinoom, niet te typeren . . . . .	1
	<hr/> 22

Cytologisch onderzoek van sputum en/of bronchussecret werd in 142 gevallen verricht. Hiervan waren positief 95 (67%). De bronchoscoopie-proefexcisie was 67 maal positief van de 139 maal dat er bronchoscoopie werd gedaan.

Lobectomie of pneumonectomie ondergingen 79 patiënten (53%). Bij thoracotomie bleken 9 patiënten inoperabel; 4 maal werd een voorgestelde operatie geweigerd. Een positieve supraclaviculaire proefexcisie volgens DANIELS hadden 9 patiënten. Eenmaal werd een positieve pleurabiopsie verkregen en éénmaal werden maligne cellen in het pleurapunctaat gevonden.

De verdeling van de diverse carcinoomtypes over de drie rookklassen was als volgt:

TABEL 32. Carcinoomtypes in de 3 rookcategorieën

Carcinoomtype	aantal sigaretten dd.		
	0—10	10—20	≥ 20
carcinoma planocellulare	33	28	19
carcinoma planocellulare solidum	7	11	3
carcinoma solidum	5	5	2
„oatcell” carcinoom	5	5	4
adenocarcinoom	2	0	3
alveolaircelcarcinoom	1	1	0
ongedifferentieerd/matig gedifferentieerd carcinoom	5	3	1
carcinoom, niet te typeren	1	0	2
mengtype adeno-/plaveiselcelcarcinoom	0	1	0
onbekend	0	1	2
Totaal	<hr/> 59	<hr/> 55	<hr/> 36

Als we dezelfde indeling maken in de 3 rookklassen volgens de typering van KREYBERG, krijgen we:

TABEL 33. Typering volgens KREYBERG in de 3 rookcategorieën

	aantal sigaretten dd.		
	0—10	10—20	≥ 20
Groep I tumoren	45	44	26
Groep II tumoren	3	1	3
niet te typeren	11	10	7

Het aantal tumoren van groep II is te klein om hierover iets te kunnen zeggen. Ook DOLL en HILL zeggen bij de bespreking van de resultaten van hun prospectieve studie over het verband tussen roken en longcarcinoom, dat het gevonden verband alleen voor het plaveiselcelcarcinoom geldt. Er waren in hun materiaal eveneens te weinig adenocarcinomen om over deze groep iets naders te kunnen zeggen. HAMMOND en HORN vonden een minder sterke associatie van adenocarcinoom met het roken dan van andere histologische typen, maar deze associatie was toch ook bij het adenocarcinoom duidelijk aanwezig.

Volgens KREYBERG zou het adenocarcinoom in tegenstelling tot het plaveiselcelcarcinoom niet met het roken verbonden zijn.

Aangezien slechts 6 van de 150 bronchuscarcinoompatiënten minder dan 2 positieve CARA-criteria hebben, heeft een indeling in CARA-positief en CARA-negatief voor de diverse histologische typen geen zin. Daarom hebben we nagegaan hoe de verdeling van een aantal CARA-criteria, die speciaal met de constitutie samenhangen, bij de diverse histologische typen is. We kozen hiervoor de volgende criteria:

- 1 Positieve jeugdanamnese voor CARA.
- 2 Positieve familieanamnese voor CARA.
- 3 Sputumeosinofilie.
- 4 Positieve huidallergie.

Deze criteria zijn vermoedelijk onafhankelijk van de rookgewoonten en de eerste twee kunnen niet het gevolg zijn van het carcinoom. Als 2 of meer van deze criteria positief waren, noemden we de „constitutie” positief, als niet aan deze eis werd voldaan, negatief. We moeten bij deze indeling niet uit het oog verliezen, dat ook bij de groep „constitutie negatief” de meeste patiënten toch CARA-lijders zijn.

We krijgen dan de volgende tabel:

TABEL 34. „CARA-constitutie” bij de diverse carcinoomtypen

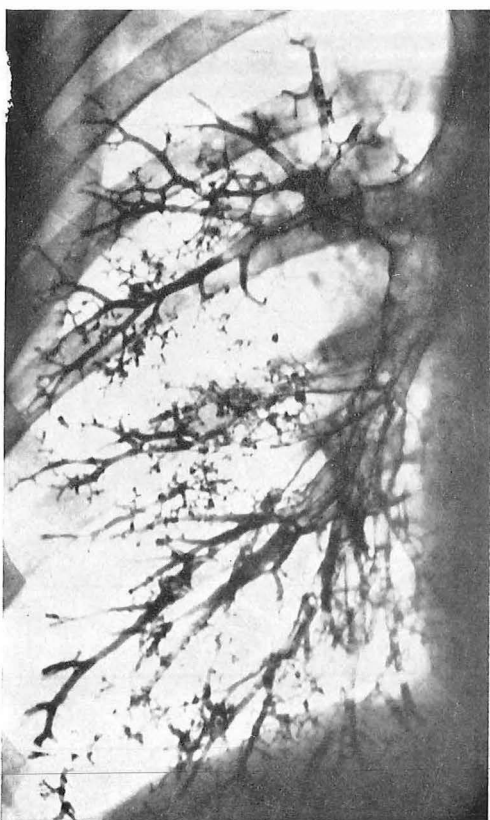
	„constitutie pos.”	„constitutie neg.”
carcinoma planocellare	43	37
carcinoma planocellare solidum	10	11
carcinoma solidum	5	7
„oatcell” carcinoom	7	7
adenocarcinoom	2	3
alveolaircelcarcinoom	1	1
ongedifferentieerd/matig gedifferentieerd carcinoom	5	4
carcinoom, niet te typeren	1	2
mengtype adenocarcinoom/planocellulair carcinoom	0	1
onbekend	3	3
Volgens KREYBERG:		
groep I tumoren	60	55
groep II tumoren	3	4
niet te typeren	14	14

We zien, dat er vrijwel geen verschillen in frequentie van het al of niet voorkomen van deze „constitutionele factor” bij de verschillende typen zijn. Diverse typen, en met name de groep II tumoren volgens KREYBERG, komen echter in een te klein aantal in ons materiaal voor, om hieruit conclusies te kunnen trekken.

Bij de 6 vrouwelijke longcarcinoompatiënten vonden we:

- ♀, 22 jaar, adenocarcinoom, rookte 2 sigaretten dd., „const. neg”.
- ♀, 37 jaar, „oatcell”carcinoom, rookte niet, „const. pos.”
- ♀, 61 jaar, adenocarcinoom, rookte niet, „const. neg.”
- ♀, 55 jaar, planocellulair carcinoom, rookte niet, „const. pos.”
- ♀, 31 jaar, „oatcell”carcinoom, rookte 5 sigaretten dd., „const. pos.”
- ♀, 38 jaar, matig gedifferentieerd carcinoom, rookte niet, „const. pos.”

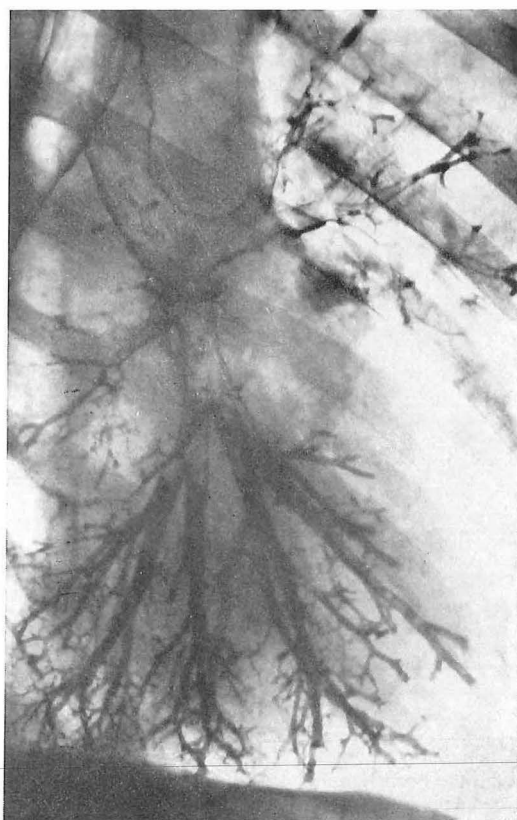
De conclusies, die uit dit onderzoek kunnen worden getrokken en die we in hoofdstuk VI zullen bespreken, gelden dus voor de groep der planocellulaire longcarcinomen (of groep I tumoren volgens KREYBERG) bij mannen.



PLAAT I

Dorsoventral bronchogram of the right lung. Small "stop" in the upper lobe bronchus. Only the posterior bronchus of the upper lobe is filled; here some "pools" can be seen. In the lower lobe signs of "spasmi".

Dorsoventraal bronchogram van de rechter long. Kleine „stop” in de bovenkwabsbronchus. Alleen de posteriortak van de bovenkwab is gevuld; hierin enkele „pools”. In de onderkwab tekenen van „spasme”.



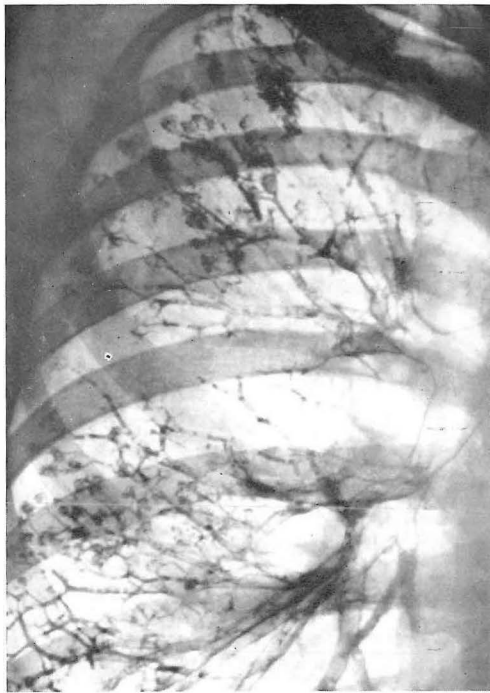
PLAAT II

Oblique bronchogram of the left lung. The lingula is missing; here a smooth "stop" can be seen. (On the routine P.-A.-chest X-ray no abnormalities were seen on the left side).

Schuin bronchogram van de linker long. De lingula ontbreekt; hier is een tepelvormige, gladde „stop”. (Op de routine thoraxfoto waren links geen afwijkingen te zien).

Photo's I and II: same patient.

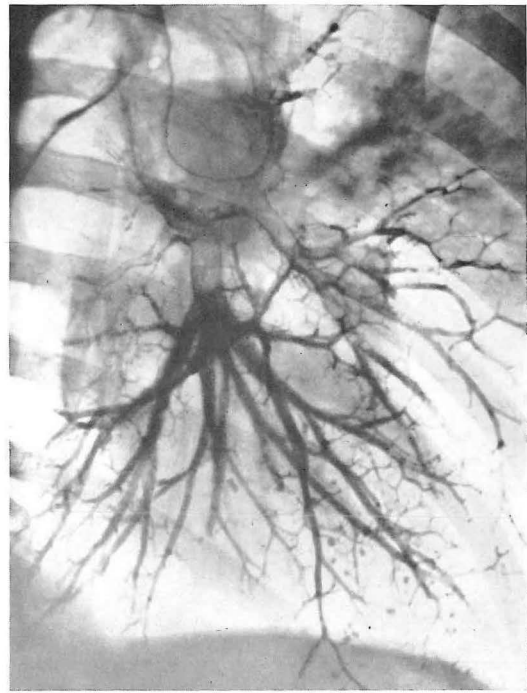
Plaat I en II: zelfde patiënt.



PLAAT III

Oblique bronchogram of the right lung. Large-sized "flowers". "Fringe" at the upper lobe bronchus.

Schuin bronchogram van de rechter long. Grote „bloemetjes”. „Franje” aan de bovenkwabsbronchus.



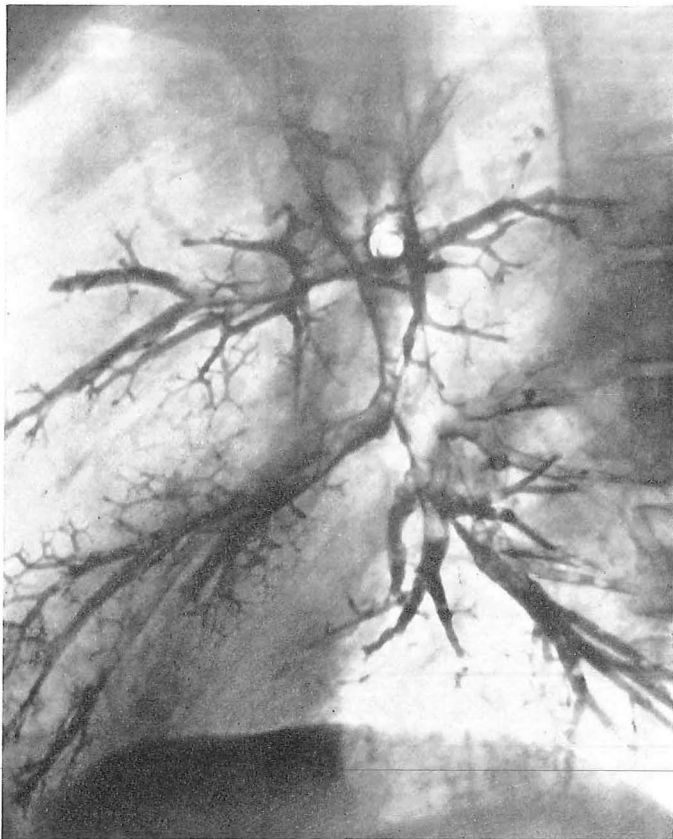
PLAAT IV

Oblique bronchogram of the left lung. Irregular "stop" in the anterior bronchus of the upper lobe. "Fringe" at the lingula. "Pools" and "spasm" in the basal bronchi of the lower lobe.

Schuin bronchogram van de linker long. Onregelmatige „stop” in de anteriortak van de bovenkwabsbronchus. „Franje” aan de lingula. „Pools” en „spasme” in de basale onderkwabsbronchi.

Photo's III and IV: same patient.

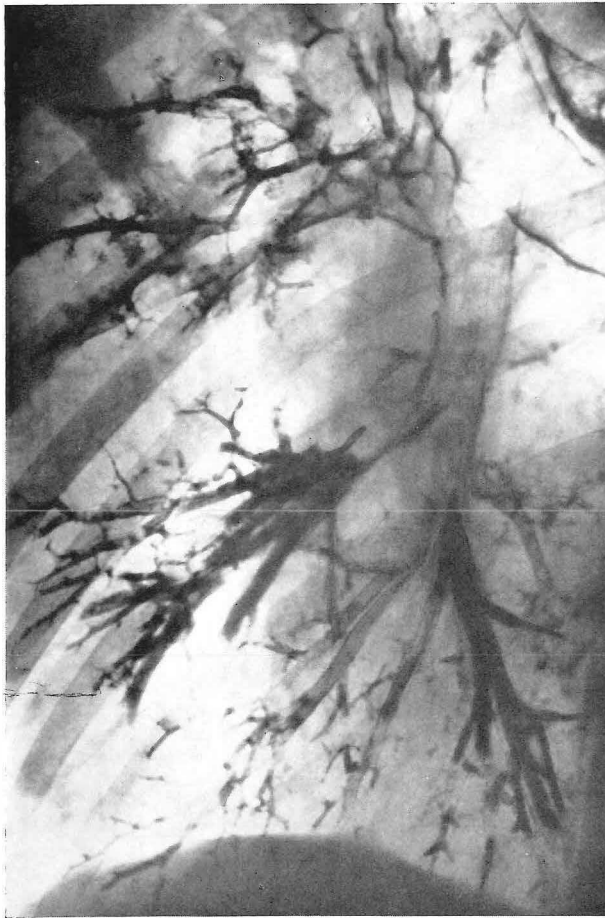
Plaat III en IV: zelfde patiënt.



PLAAT V

Lateral bronchogram of the right lung. Lower lobe too small.  
(Left-sided carcinoma).

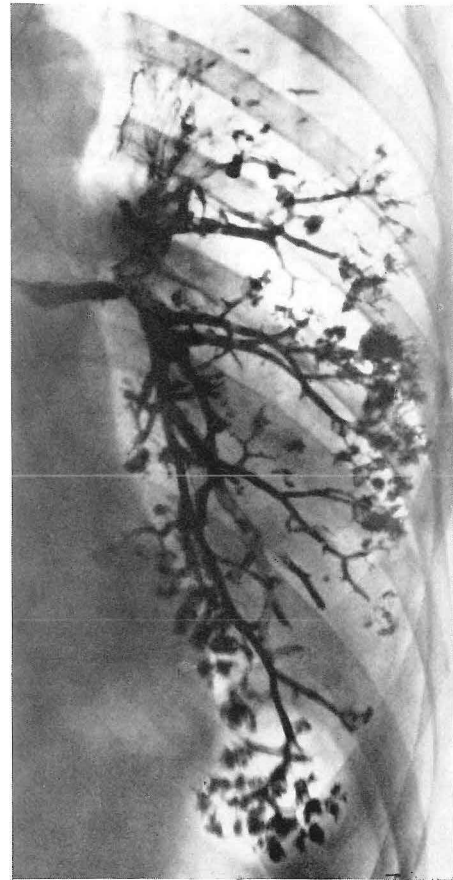
Dwars bronchogram van de rechter long. Te kleine onderkwab.  
(Lokalisatie van het carcinoom in de linker long).



PLAAT VI

Oblique bronchogram of the right lung. Middle lobe bronchi cylindrically distended and bundled. Some "broken bronchi" in the basal bronchi (Left-sided carcinoma).

Schuin bronchogram van de rechter long. Middenkwabsbronchi cilindrisch verwijd en gebundeld. Enkele „branches cassées" in de basale onderkwabstakken. (Lokalisatie van het carcinoom in de linker long).

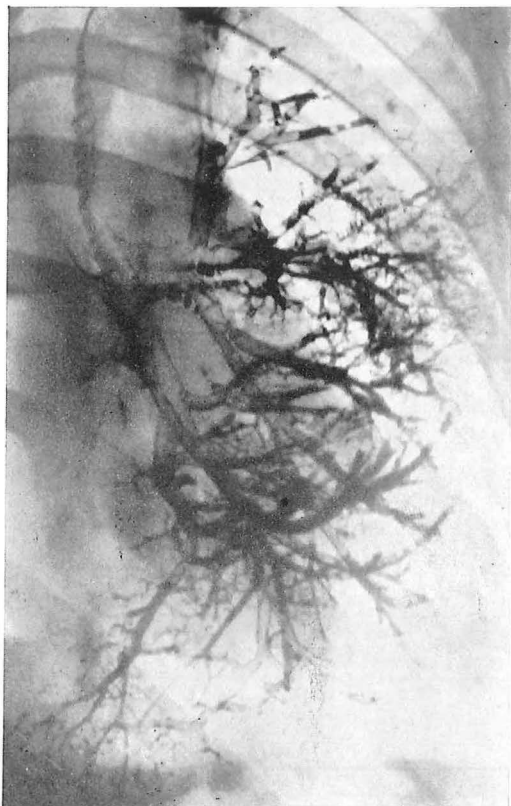


PLAAT VII

Dorsoventral bronchogram of the left lung. Bronchus of the lower lobe is missing. In the enlarged upper lobe many small "flowers".

Dorsoventraal bronchogram van de linker long. Onderkwabsbronchus ontbreekt. In de vergrote bovenkwab zeer veel fijne „bloemetjes".

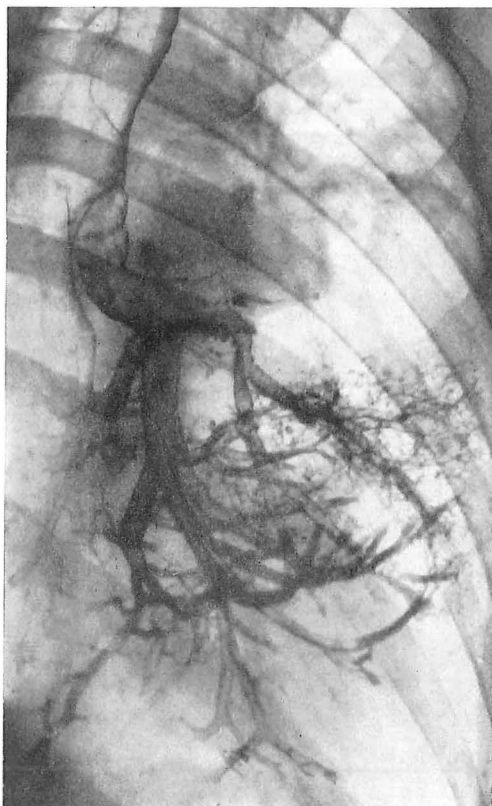




PLAAT VIII

Oblique bronchogram of the left lung. Large-sized "fringe" at the upper lobe bronchus and the lingula. Part of the basal bronchi displaced.

Schuin bronchogram van de linker long. Grove „franje" aan de bovenkwabsbronchus en de lingula. Basale onderkwabsbronchi ten dele sterk omgebogen.



PLAAT IX

Oblique bronchogram of the same left lung 5 years later. The same large-sized "fringe" and displaced bronchi as in photo VIII: "stop" in the pars superior of the upper lobe bronchus.

Schuin bronchogram van dezelfde linker long 5 jaar later. Dezelfde grove „franje" en omgebogen bronchi als op plaat VIII: nu echter „stop" in de pars superior van de bovenkwabsbronchus.



PLAAT X

Microscopical picture of the "fringe" of photo IX. Large-sized mucous gland with distended duct. Minor signs of inflammation. Both places with cylindrical epithelium and squamous cell metaplasia.

(Courtesy L. A. SCHERPENISSE, M. D. and J. J. WACHTERS, M. D. Department of Pathologic Anatomy, director Prof. dr. A. ARENDS, M.D.)

Microscopisch beeld van de „franje" van plaat IX. Vergrote slijmklier met sterk verwijde uitvoergang. Lichte ontstekingsverschijnselen. Op vele plaatsen nog cilinderepithel, maar ook plaveiselcelmetaplasie.

(Deze foto werd vervaardigd op de afdeling Pathologische Anatomie — hoofd Prof. dr. A. ARENDS — door L. A. SCHERPENISSE en J. J. WACHTERS).

Deze bronchogrammen werden vervaardigd op de afdeling Radiologie (Hoofd: Prof. Dr. J. R. Blickman) met medewerking van de afdeling Keel-, Neus- en Oorheelkunde (Hoofd: Prof. Dr. E. Huizinga).

Met grote erkentelijkheid vermelden wij het vele werk, dat door deze beide afdelingen werd verricht.

## HOOFDSTUK V

### **Cara-symptomen op het bronchogram bij de groep bronchuscarcinoompatiënten en beknopte casuïstiek**

#### A. INLEIDING

Bij alle patiënten, die wegens verdenking op het bestaan van een longcarcinoom worden opgenomen, wordt in principe een bronchografie verricht. Dit gebeurt in de eerste plaats om een nauwkeurige lokalisatie van het ziekteproces in de bronchusboom te verkrijgen, hetgeen van belang is voor het stellen van de diagnose („gerichte bronchoscopie”). In de tweede plaats verschaft de bronchografie waardevolle en soms onverwachte informatie voor een eventuele operatie. Van dit onderzoek wordt alleen afgezien, als er reeds metastasen zijn aangetoond, of als er andere contra-indicaties zijn, zoals te slechte longfuncties, of aandoeningen van andere orgaansystemen, die de tumor inoperabel maken.

We verrichten een bronchografie, indien mogelijk, dubbelzijdig (SMELT 1947), zowel met het oog op de mogelijkheid van dubbelzijdige afwijkingen t.g.v. de tumor (metastasen of twee tumoren), als wegens de mogelijkheid van het bestaan van andere afwijkingen in de heterolaterale long. Zo vonden wij éénmaal bij een dubbelzijdige bronchografie een lipiodolstop aan de heterolaterale zijde van de tumorschaduw op de thoraxfoto (Plaat I en II, zie na pag. 110). Hier bleek zich bij bronchoscopie eveneens tumorweefsel te bevinden.

De meest karakteristieke bevindingen op het bronchogram t.g.v. het carcinoom zijn de „stop”, die verschillend van vorm kan zijn, en de „bronchus missing on the bronchogram” (HUIZINGA 1959). Het is niet de bedoeling hier nader op de diagnostiek van het bronchuscarcinoom in te gaan en evenmin op de techniek van de bronchografie.

Bij onze 150 bronchuscarcinoompatiënten werd 116 maal een bronchografie verricht. Het lukte 108 maal het bronchogram in handen te krijgen. Hiervan waren 8 van slechte kwaliteit, zodat ze moeilijk bruikbaar waren voor ons doel, nl. om na te gaan, of er CARA-symptomen op te vinden waren. Het onderzoek werd 61 maal dubbelzijdig verricht.

## B. KENMERKEN OP HET BRONCHOGRAM, DIE WE MET CARA IN VERBAND BRENGEN

In de literatuur worden kenmerken, die bij astma, chronische bronchitis en emfyseem op het bronchogram worden gevonden, o.a. beschreven door DI RIENZO (1949), ISRAËLS (1952), VAN EXTER (1953), WARRINGA (1955), DIJKSTRA (1959), FREIMANIS en MOLNAR (1960) en BERG (1962). Ook KREUKNIET (1959) en ROUING (1960) noemen dergelijke verschijnselen, evenals DUINKER en HUIZINGA (1962).

Tot deze CARA-kenmerken rekenen wij:

### 1. „Branches cassées” (SMELT 1947, DIJKSTRA 1959). Plaat VI

Hieronder verstaat men afgeknotte bronchi van de 4e—6e orde. Men neemt aan, dat dit beeld ontstaat, als de stroom contrastvloeistof onderbroken wordt door secreet. Op andere plaatsen in de bronchusboom zien we dan vaak ovale uitsparingen door secreetbelletjes („colonnes fragmentées”, SMELT 1947, DI RIENZO 1949, VAN EXTER 1953). De plaats van de onderbreking kan afgerond zijn (ISRAËLS 1952) of recht afgesneden (REID 1955).

### 2. „Kale vulling” of „pijpjes”

Dit beeld ontstaat door slecht en sterk vertraagd optreden van vulling van de kleinere zijtakken in de periferie (DI RIENZO 1949). De oorzaak hiervan is, volgens BERG, spasme, zwelling van de mucosa of emfyseem. Ook SIMON en GALBRAITH (1953) vermelden slechte vulling van de kleinere bronchi en bronchioli als abnormaliteit bij chronische bronchitis. „Kale vulling” van de hele bronchusboom is echter vaak het gevolg van een foute vullingstechniek en wordt om deze reden door ons buiten beschouwing gelaten. Wel hebben wij de „pijpjes”, d.w.z. de lokale vorm van deze afwijking, als zeker pathologisch beschouwd. Deze „pijpjes” zien we meestal in de basale onderkwabssegmenten.

### 3. Diffuse bronchiëctasie buiten het tumorgebied en misvormde bronchi („bronchitis deformans”, HUIZINGA, VAN EXTER, DIJKSTRA). Plaat VI

WATSON en KIBLER (1938/39) beschouwen allergische aandoeningen als de voornaamste oorzaak van diffuse bronchiëctasie. Bij  $\pm 90\%$  van hun patiënten vonden zij aanwijzingen hiervoor. Zowel cilindrische als ampullaire

vormen van bronchiëctasie komen voor. SIMON en GALBRAITH zagen 19 maal bronchodilatatie op 90 bronchogrammen bij patiënten met chronische bronchitis.

#### 4. „*Franje*”. Plaat VIII, IX en X

Het beeld van uitstulpinkjes aan de randen der grote bronchi noemen wij in Groningen sinds vele jaren „*franje*” (HUIZINGA 1955). Speciaal aan de linker bovenkwabsbronchus is deze „*franje*” vaak fraai te zien. We hebben hier te maken met verwijde uitvoergangen van vergrote (LEMOINE 1960), mogelijk ook hypertrofische slijmkliertjes (o.a. SMELT 1947, STUTZ 1948, ISRAËLS 1952, VAN EXTER 1953, WARRINGA 1955, DIJKSTRA 1959, REID 1960).

Hypertrofie van slijmkliertjes bij chronische bronchitis werd al door ROKITANSKY (1842) beschreven. REID (1960, 1961) acht vergroting van slijmklieren en hyperplasie van bekerzellen met excessieve mucusproductie fundamentele kenmerken van chronische bronchitis. Zij ging dit experimenteel na door de dikte van de klierlaag t.o.v. de bronchuswand te meten en door het aantal bekerzellen te tellen bij gevallen met en zonder bronchitis.

WARRINGA zag bij microscopisch onderzoek van een aantal longresectiepreparaten van patiënten met „*franje*” op het bronchogram verwijde uitvoergangen van de slijmkliertjes en bevestigde zo de resultaten van STUTZ.

Een beeld, dat op onze „*franje*” lijkt, beschreven MORLOCK en PINCHIN reeds in 1933 bij een chronische hoester. Deze patiënt had naast de trachea een cyste, en MORLOCK en PINCHIN dachten aan een congenitale aandoening en noemden het beeld diverticulose. Ook SIMON en GALBRAITH spreken van diverticulose. Zij beschouwen het als een teken van „gegeneraliseerde bronchitis” en zagen het bij 50% van 90 patiënten met chronische bronchitis. De term „diverticulose” is echter misleidend, daar de „*franje*”, zoals wij die kennen, niets met divertikels te maken heeft, maar berust op (door obstructie?) verwijde uitvoergangen van vergrote slijmklieren gevuld met mucus. Deze aandoening is bij de geboorte nog niet aanwezig. Onder de leeftijd van 6 jaar zag VAN WEERING (1963) geen „*franje*”, wel bij oudere kinderen met CARA.

Vele andere onderzoekers beschouwen „*franje*” eveneens als pathognomonisch voor de „chronische hoest” (STUTZ 1948, ISRAËLS 1952, REID 1955).

5. *Afwijkingen in de periferie van de bronchusboom, die ten dele op emfyseem berusten*

**a. Bloemetjes''** (ISRAËLS 1952). Plaat VII

Dit zijn niet-homogene, korrelige, onregelmatige schaduwen, die ontstaan door superpositie van een aantal kleinere schaduwen (DUINKER en HUIZINGA 1962).

Meerdere auteurs hebben deze anomalie in botanische termen beschreven. REID (1955) vestigde er de aandacht op, evenals SIMON en GALBRAITH (1953). Men noemde deze afwijking: „vinetree”, „lily of the valley”, „mimosabloesem”.

DI RIENZO beschreef in 1949 al „foliage” (acinaire vulling) in bepaalde delen van de long.

„Bloemetjes” is een Groningse naam en lijkt ons een adequate beschrijving van deze afwijking.

Het beeld ontstaat vermoedelijk t.g.v. ongelijkmatige ventilatie, waarbij lokale alveolaire overvulling optreedt naast gebieden waarin iedere vulling ontbreekt. Het pathologisch-anatomisch substraat van de „bloemetjes” is nog slecht bekend en verder microscopisch onderzoek is zeer gewenst.

De „spiders” van REID zijn vermoedelijk met deze „bloemetjes” verwant. De „zijarmen” van de „spiders” zijn volgens REID terminale bronchioli, die verwijd zijn vóór het punt van obstructie. De vullingsdefecten om de „spiders” heen zouden het gevolg zijn van collaps en fibrose van het longweefsel ter plaatse.

Bij het bestuderen van onze bronchogrammen viel ons ook een grovere vorm van „bloemetjes” op, met een meer gladde begrenzing (Plaat III). Het is mogelijk dat dit beeld te maken heeft met het bestaan van centrilobulair emfyseem (LEOPOLD en GOUGH 1957).

LEOPOLD en SEAL (1961) verrichtten microscopisch onderzoek van de longen van een wegens longcarcinoom geopereerde en postoperatief gestorven patiënt, wiens bronchogram volgens hen „peripheral pooling” toonde.

Volgens ons is dit niet juist, maar hebben we hier te maken met een beeld van „grove bloemetjes”. Bij microscopisch onderzoek waren de dionosilresten nog aanwezig en bleken de afwijkingen afhankelijk te zijn van centrilobulair emfyseem.

De verwijde ruimten van het centrilobulair emfyseem zouden opgebouwd zijn uit groepen verwijde bronchioli respiratorii, die met elkaar commu-

niceren. Ook de bronchiëctasie van het type LOESCHKE zou berusten op dilatatie van de bronchioli respiratorii, waardoor zakvormige uitstulpingen aan de perifere bronchi op het bronchogram ontstaan (HUIZINGA 1958).

Volgens ISRAËLS zijn „bloemetjes” samen met spasme en segmentose kenmerkend voor het niet-geïnfecteerde astma.

#### **b. „Pools”. Plaat I, IV**

De term „peripheral pooling” werd in 1953 ingevoerd door SIMON en GALBRAITH. Er wordt onder verstaan een „besje”, 1—3 mm groot, gelegen aan het eind van een 2—5 mm lang steeltje in de periferie van de bronchusboom (kleine bronchi van de 10e of hogere orde). SIMON en GALBRAITH beschouwen deze „pools” als een teken van emfyseem en vonden ze op 14 van 21 bronchogrammen van patiënten, die „op de gewone thoraxfoto tekenen van emfyseem hadden”, en slechts bij 12 van hun overige 69 bronchogrammen van bronchitispatiënten.

REID heeft aangetoond, dat deze „pools” ophopinkjes zijn van contrastvloeistof in verwijde bronchioli, die naar perifeer geoblitereerd zijn.

#### **6. „Spastische bronchi”. Plaat I, IV**

„Spasme” uit zich in een vaak gelijkmatige vernauwing van de takken van de bronchusboom in een bepaald segment, meestal van de onderkwabstakken (DI RIENZO 1949, WARRINGA 1955). Dit beeld kan ook lokaal voorkomen. De perifere longdelen vullen zich hierbij wel. „Spastische bronchi” zouden karakteristiek zijn voor astma (ISRAËLS 1952, VAN EXTER 1953, WARRINGA 1955, DIJKSTRA 1959, DI RIENZO 1960).

#### **7. „Harmonika bronchi”**

door ZUIDEMA (1949) beschreven als teken van chronische bronchitis. Hij spreekt van „ribben” of „hek”vorming en beschouwt het als een teken van hypertrofie van de bronchuswand.

### **C. RESULTATEN VAN HET ONDERZOEK NAAR CARA-SYMPTOMEN OP HET BRONCHOGRAM**

In onderstaande tabel geven wij een overzicht van de CARA-kenmerken, die wij op de bronchogrammen van onze 108 patiënten aantreffen. Ter vergelijking zijn hierbij ook enkele cijfers van ROUING vermeld.

TABEL 35. CARA-symptomen op het bronchogram

	Eigen onderzoek bronchuscarcinoom n = 108		ROUING bronchuscarcinoom n = 54	
branches cassées	26	24%	16	30% (inclusief misvormde bronchi)
pijpjes	4	4%		
bronchiëctasie	16	15%	8	15% (inclusief andere afwijkingen)
bronchitis deformans	11	10%		
gebundelde midden- kwabsbronchi	9	8%		
harmonika bronchi	3	3%		
spastische bronchi	32	30%		
franje	51	47%	17	31% (exclusief enkele gevallen uit de bronchiëctasiegroep)
bloemetjes	16	15%		
pools	6	6%		
geen kenmerken of onvol- doende technische kwaliteit	27	25%	20	37%

Al deze CARA-kenmerken werden buiten het tumorgebied gevonden. De getallen van ROUING komen vrij goed overeen met de getallen uit ons onderzoek, vooral als men in aanmerking neemt, dat hij „branches cassées” en misvormde bronchi (onze „bronchitis deformans”) samentelt en dat hij vermeldt, dat er bij een aantal van de gevallen met bronchiëctasie ook „franje” gezien werd, die hij niet nog eens bij de „franje”-groep meegeteld heeft.

„Franje” vonden we in bijna de helft van alle gevallen, een even hoog percentage als SIMON en GALBRAITH vonden bij chronische bronchitis-patiënten. Ook „spastische bronchi” en „branches cassées” werden veelvuldig gezien, terwijl „bloemetjes” en bronchiëctasie buiten het tumorgebied beide 16 maal werden aangetroffen. Afwijkingen, die het gevolg van de tumor konden zijn, werden buiten beschouwing gelaten, evenals 2 gevallen van bronchusdeformatie, die van tuberculeuze origine leken te zijn.

Het aantal CARA-symptomen op het bronchogram per patiënt was als volgt:



TABEL 36. Aantal CARA-symptomen per bronchogram

Aantal kenmerken	0	1	2	3	4	5	6
Aantal patiënten	27	31	27	13	7	2	1
Totaal aantal bronchogrammen	108						
minstens 1 CARA-symptoom	81 (75,0%)						
2 of meer CARA-symptomen	50 (46,3%)						
geheel negatief bronchogram op CARA	19 (17,6%)						
onvoldoende technische kwaliteit	8 (7,4%)						

ROUTING vond 34 maal op 54 bronchogrammen één of meer CARA-symptomen. Dit is 63%, een lager percentage dan wij vonden (75%).

Dubbelzijdige bronchografie werd 61 maal verricht, waarvan 2 maal bij een dubbelzijdige lokalisatie van de tumor.

Het aantal CARA-kenmerken per patiënt bij 59 bronchogrammen aan de heterolaterale zijde van de tumor was als volgt:

TABEL 37. Aantal CARA-symptomen per bronchogram aan de heterolaterale zijde van de tumor

Aantal kenmerken	0	1	2	3	4
Aantal patiënten	16	17	17	8	1
Totaal aantal bronchogrammen	59				
minstens 1 CARA-symptoom	43 (73%)				
2 of meer CARA-symptomen	26 (44%)				
geheel negatief bronchogram op CARA	16 (27%)				

In deze gevallen is invloed van de tumor zelf op het bronchogram van de andere long zeer onwaarschijnlijk.

#### D. VERGELIJKING VAN ONZE RESULTATEN MET ENKELE GEGEVENS UIT DE LITERATUUR

Helaas is vergelijking van CARA-symptomen op het bronchogram bij carcinoompatiënten en bij controlepersonen niet mogelijk: het is niet verantwoord bronchografie te verrichten bij gezonde mensen.

Als we onze resultaten naast enkele gegevens uit de literatuur zetten, zijn we ons er van bewust, dat we nooit te maken hebben met goed vergelijkbare groepen.

In de literatuur worden CARA-kenmerken op het bronchogram beschreven door ISRAËLS (58 astmapatiënten), KREUKNIET (121 tuberculosepatiënten) en

BERG (721 tuberculosepatiënten). Al deze groepen zijn anders samengesteld wat betreft leeftijd en sekse dan de onze. Aangezien CARA ook bij tuberculosepatiënten meer voorkomt dan volgens het toeval te verwachten zou zijn (KREUKNIET), zijn deze patiënten niet als een aselechte controlegroep te beschouwen. Met deze restricties moeten we dus de onderstaande tabellen bekijken.

Allereerst vergelijken we nu de CARA-kenmerken op het bronchogram van onze carcinoompatiënten met die van ISRAËLS bij een groep astmapatiënten, dus een CARA-groep.

TABEL 38. CARA-symptomen op het bronchogram bij onze carcinoomgroep en bij een astmagroep

	Bronchuscarcinoom eigen patiënten n = 108	Astma (CARA)-groep van ISRAËLS n = 58
Spastische bronchusboom	29,6%	20,7%
Kale vulling	3,7%	24,1%
	(alleen pijpjes)	
Branches cassées	24,1%	22,4%
Franje	47,2%	10,3%
Bronchiëctasie	14,8%	37,9%
Bloemetjes en/of pooling	20,4%	6,9%

Uit deze getallen blijkt, dat CARA-symptomen op het bronchogram bij onze carcinoompatiënten ongeveer even frequent voorkwamen als bij de astmapatiënten van ISRAËLS. De percentages voor „spasme” en „branches cassées” liggen dicht bij elkaar, terwijl „franje” en „bloemetjes” en/of „pooling” bij onze patiënten zelfs aanzienlijk frequenter voorkwamen (mogelijk als gevolg van verschil in leeftijd?). Alleen bronchiëctasie kwam bij ISRAËLS meer voor, wat te begrijpen is, omdat de reden voor de bronchografie bij deze patiënten meestal juist het vermoeden van het tevens bestaan van bronchiëctasie was. „Kale vulling” hebben wij bij ons onderzoek niet als kenmerk meegeteld, wegens de mogelijkheid van technische fouten. Dit kenmerk moet dus buiten de vergelijking blijven. ISRAËLS vond bij 46 van de 58 astmapatiënten één of meer van bovengenoemde CARA-kenmerken op het bronchogram. Hij vond de groep te klein om hieruit conclusies te kunnen trekken en hij berekende daarom ook geen percentages. Ter wille van de vergelijkbaarheid van zijn resultaten met de onze hebben wij zijn bevindingen toch in percentages uitgedrukt. ISRAËLS vond

in 79,3% van de gevallen aanwijzingen voor CARA op het bronchogram en wij bij onze carcinoomgroep in 75%. Hierbij moeten we in het oog houden, dat leeftijd- en sekseverdeling in beide groepen niet overeenstemmen.

De percentages niet tuberculeuze, tot het gebied van de CARA behorende afwijkingen op het bronchogram bij de tuberculosepatiënten van KREUKNIET en BERG vermelden wij in onderstaande tabel naast onze eigen cijfers. Het materiaal van BERG werd eveneens onder leiding van Prof. HUIZINGA bestudeerd.

TABEL 39. CARA-symptomen op het bronchogram bij onze carcinoomgroep en bij twee tuberculosegroepen

	Tuberculose		Bronchuscarcinoom eigen patiënten n = 108
	KREUKNIET n = 121	BERG n = 721	
Spastische bronchusboom	6,6%	13,6%	29,6%
Kale vulling	8,3%	5,8%	3,7%
		(incl. pijpjes)	(alleen pijpjes)
Branches cassées	5,0%	13,2%	24,1%
Franje	13,2%	16,6%	47,2%
Bronchiëctasie	3,3%	—	14,8%
Bloemetjes en/of pooling	—	3,2%	20,4%
Harmonika bronchi	—	7,6%	2,8%

De percentages positieve CARA-bevindingen op het bronchogram lagen dus bij de tuberculosepatiënten van KREUKNIET en BERG aanzienlijk lager dan bij onze carcinoompatiënten.

KREUKNIET vond onder zijn 121 tuberculosepatiënten 24% astma(CARA)-lijders, BERG onder 147 van haar patiënten, bij wie hierop systematisch gelet was, 22%. BERG stelde als voorwaarde om een patiënt in te delen bij de astma(CARA)groep, dat twee van de volgende kenmerken positief waren:

- 1 persoonlijke anamnese voor CARA,
- 2 familieanamnese voor CARA,
- 3 allergische verschijnselen bij lichamelijk onderzoek (brommende en piepende ronchi over de longen, allergisch neusslijmvlies, neuspoliepen),
- 4 gestoorde 1 sec.cap. bij het longfunctieonderzoek of een positieve reactie hierop met bronchusverwijdende middelen van 10% of meer.

KREUKNIET eiste eveneens twee positieve kenmerken, maar heeft enkele criteria meer, nl. eosinofilie (bloed, sputum, neussecreet) en huidallergie.

Als wij ook bij onze 108 bronchuscarcinoompatiënten minstens twee positieve kenmerken eisen om ze tot de CARA-groep te rekenen, krijgen wij een percentage van 94.

(Voor onze criteria: zie blz. 75. Verhoogde reactie op thiazinamium en op histamine als één kenmerk gerekend).

BERG vond bij haar astma(CARA)groep in 75% van de gevallen niet-tuberculeuze afwijkingen als bovengenoemd op het bronchogram, dus evenveel als wij bij onze bronchuscarcinoompatiënten. Zij vond echter ook in 48% van de niet tot de astmagroep behorende tuberculosepatiënten deze afwijkingen op het bronchogram. Zij stelt, dat mogelijk ook nog een aantal van deze patiënten tot de astmagroep behoren, maar kan dat niet verder nagaan.

KREUKNIET vond bij zijn astmagroep in 89,6% van de gevallen één of meer van bovengenoemde CARA-criteria op het bronchogram, en een te verwaarlozen aantal op het bronchogram bij de niet-astma groep. Bij zijn gehele tuberculosegroep vond hij dergelijke bronchografische CARA-symptomen in 23,1% van de gevallen.

Bij onze 108 carcinoompatiënten, die een bronchografie ondergingen, waren er slechts 6, die volgens bovengenoemde maatstaven tot de niet-astma(CARA)groep behoren. Van deze 6 patiënten hadden er 5 ook geen enkele aanwijzing voor CARA op het bronchogram. De 6e patiënt had „branches cassées” aan de heterolaterale zijde en „franje” aan dezelfde kant als het carcinoom, maar in een andere kwab. Deze patiënt had een positieve jeugdanamnese voor CARA, was chronisch hoester en had een positieve bloedeosinofilie, zodat hij vrijwel zeker ook bij de CARA-groep behoort.

Bij het bekijken van de bronchogrammen viel onze aandacht op het veelvuldig voorkomen van een te kleine rechter onderkwab. Vooral op het dwarse bronchogram is dit vaak duidelijk te zien. De middenkwabsbronchi reiken dan namelijk tot op het diafragma. Een te kleine rechter onderkwab zagen we 30 maal op 91 bronchogrammen bij een lokalisatie van de tumor elders. Vermoedelijk is dit een teken, dat zich in de loop van het leven in deze kwab één of meer malen een pathologisch proces heeft afgespeeld, waarschijnlijk meestal met CARA als achtergrond, maar ook andere oorzaken kunnen hier in het spel zijn geweest (aspiratie).

Ook andere longkwabben zullen in een aantal gevallen te klein zijn, maar dit is niet zo fraai aan te tonen als voor de rechter onderkwab op het dwarse bronchogram mogelijk is.

#### E. VERGELIJKING VAN DE CARA-SYMPTOMEN OP HET BRONCHOGRAM MET DE OVERIGE CARA-BEVINDINGEN BIJ ONZE PATIËNTEN.

We hebben de afzonderlijke CARA-kenmerken op het bronchogram ver-

geleken met de overige objectieve CARA-kenmerken bij dezelfde patiënten en verder nagegaan hoe vaak deze objectieve kenmerken voorkwamen bij de bronchuscarcinoomgroep in zijn geheel. We komen dan tot de volgende tabel:

TABEL 40. Vergelijking van de CARA-symptomen op het bronchogram met de overige objectieve CARA-criteria

		piepende ronchi	sputum- eosino- filie	positief multergan- effect	positieve huid- allergie	verlaagde histamine- drempel
branches cassées en/of diffuse bronchiëctasie	n = 38	22 57,9%	18 47,4%	17 44,7%	6 15,8%	21 55,3%
spastische bronchi	n = 32	18 56,3%	12 37,5%	18 56,3%	5 15,6%	21 65,6%
franje	n = 51	35 68,6%	22 43,2%	21 41,2%	6 11,8%	31 60,8%
bloemetjes en/of pools	n = 19	9 47%	7 37%	9 47%	3 16%	12 63%
CARA-symptomen aan de heterolaterale zijde van het carcinoom	n = 43	26 60,5%	18 41,9%	18 41,9%	6 14%	21 48,8%
hele groep bronchus- carcinoompatiënten	n = 150	89 59,3%	59 39,3%	57 38%	20 13,3%	80 53,3%

Uit deze getallen blijkt, dat elk CARA-symptoom op het bronchogram ongeveer even vaak samengaat met elk van de andere objectieve CARA-kenmerken, als deze laatste bij de bronchuscarcinoomgroep in zijn geheel voorkomen. Spastische bronchi gaan opvallend vaak samen met een positief thiazinamium (multergan)-effect, en vaak ook met een verlaagde histaminedrempel, wat niet te verwonderen valt.

Er waren 19 patiënten, van wie een goed beoordeelbaar bronchogram beschikbaar was, waarop geen CARA-symptomen te zien waren. Ook bij deze groep hebben we nagegaan, hoe vaak de overige objectieve CARA-kenmerken bij hen voorkwamen en hoe vaak bij de bronchuscarcinoomgroep in zijn geheel.

TABEL 41. Objectieve CARA-kenmerken bij patiënten zonder CARA-symptomen op het bronchogram

		piepende ronchi	sputum- eosino- filie	positief multergan- effect	positieve huid- allergie	verlaagde histamine- drempel
Patiënten zonder CARA-kenmerken op het bronchogram	n = 19	5 26%	7 37%	2 10%	1 5%	7 37%
Hele groep bronchus- carcinoompatiënten	n = 150	89 59,3%	59 39,3%	57 38%	20 13,3%	80 53,3%

Bij deze groep patiënten zonder CARA-kenmerken op het bronchogram vinden we ook de andere objectieve kenmerken minder frequent dan bij de gehele groep, behalve sputumeosinofilie, die bijna even vaak voorkwam.

#### F. DE CARA-SYMPTOMEN OP HET BRONCHOGRAM IN DE 3 ROOKCATEGORIEËN

Van 96 mannen staat ons een goed beoordeelbaar bronchogram ter beschikking. We verdelen deze mannen in de bekende 3 rookcategorïën en vergelijken dan de CARA-symptomen op het bronchogram.

TABEL 42. De CARA-symptomen op het bronchogram in de 3 rookcategorïën

	aantal sigaretten dd.		
	0—10 n = 28	10—20 n = 39	≥ 20 n = 29
branches cassées	8	9	9
pijpjes	1	2	1
bronchiëctasie	3	7	6
bronchitis deformans	4	3	4
bundeling van de middenkwabsbronchi	3	2	3
franje	14	20	16
bloemetjes	7	7	2
pools	3	1	2
spasme	11	11	10

Letten we op de aantallen CARA-symptomen per bronchogram, dan krijgen we:

TABEL 43. Aantal CARA-symptomen per bronchogram in de 3 rookcategorieën

aantal symptomen	aantal sigaretten dd.		
	0—10 n = 28	10—20 n = 39	≥20 n = 29
0	4	8	5
1	8	12	11
2 of meer	16	19	13

Hieruit blijkt, dat de CARA-symptomen op het bronchogram in de lichtste en in de zwaarste rookcategorie vrijwel even vaak voorkwamen.

Bij 58 dubbelzijdig verrichte bronchografieën vonden we in de heterolaterale long:

TABEL 44. Aantal CARA-symptomen per bronchogram aan de heterolaterale zijde van de tumor in de 3 rookcategorieën

aantal symptomen	aantal sigaretten dd.		
	0—10 n = 17	10—20 n = 21	≥ 20 n = 20
0	3	6	7
1	5	6	6
2 of meer	9	9	7

Als we de lichte sigarettenrokers vergelijken met de zware, zien we, dat ook hier geen duidelijke verschillen bestaan in het aantal gevonden CARA-kenmerken.

#### G. BEKNOPT CASUÏSTIEK

Tot besluit van het eigen onderzoek beschrijven we in het kort enkele ziektegeschiedenissen.

I Een man van 48 jaar, landarbeider, was chronisch hoester vanaf 16-jarige leeftijd en gaf daarbij af en toe wat geelachtig sputum op. Bij neusverkoudheden had hij last van piepen op de borst. De laatste 2 jaren voor opname hoestte hij meer dan tevoren en was hij kortademig bij inspanning.

Hij rookte ongeveer 20 sigaretten per dag.

Een broer had chronische astmatische bronchitis, een zoon hoestte veel als kind.

Bij onderzoek werden er boven beide longen verspreid piepende ronchi en een verlengd expirium gehoord. De longgrenzen stonden laag en bewogen slecht.

De thoraxfoto toonde een vergrote linker hilus en vlekkelig-streperige afwijkingen in het linker middenveld. Ook waren er enkele vlekjes in de linker top.

Bij bronchografie werd bij herhaling een stopje in de anteriortak van de linker bovenkwab gevonden. Er waren de volgende CARA-symptomen op het bronchogram:

rechts: „franje” aan de bovenkwabsbronchus en grove „bloemetjes” in boven-, midden- en onderkwab;

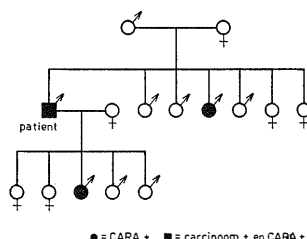
links: „franje” aan de lingula en spastische takken en „pools” in de onderkwab (Plaat III en IV).

Bij bronchoscopie was de spoor van de linker bovenkwabsbronchus verbreed, het slijmvlies was hier hyperaemisch en onregelmatig. Met de dwarskijker bleek het lumen van de bovenkwabsbronchus concentrisch vernauwd te zijn en was er een onregelmatig granulerend slijmvlies te zien. Het proces was niet goed bereikbaar voor proefexcisie; er werden éénmaal voor carcinoom verdachte polymorfe cellen in het curettement gevonden. Het sputum bevatte enkele malen atypische plaveiselcellen.

Bij de operatie werd een planocellulair carcinoom van de linker bovenkwabsbronchus gevonden met regionale lymfekliermetastasen. Helaas overleed de patiënt onmiddellijk postoperatief aan een luchtembolie.

CARA-criteria:

- 1 Positieve persoonlijke anamnese voor CARA op latere leeftijd.
- 2 Positieve familieanamnese voor CARA.



- 3 Diffuus over beide longen piepende ronchi, verlengd expirium, laagstaande en slecht verschuivende longgrenzen.
- 4 Het sputum bevatte slechts enkele eosinofielen; verder pneumococci en haemophilus influenzae.



5 Longfunctie: V.C. 3490 ml (normaalwaarde 3790 ml); 1 sec.cap. 36%;  
na thiazinamium steeg de V.C. met 21% en was de 1 sec.cap. 39%.

6 Huidallergie negatief.

7 Histaminedrempel 16 mg/ml.

8 Het aantal eosinofielen in het bloed bedroeg 517/mm<sup>3</sup>.

Deze patiënt hebben we speciaal beschreven vanwege de duidelijke CARA-kenmerken op het bronchogram.

II Een man van 55 jaar, landarbeider, hoestte als kind veel. Daarna had hij enige tijd geen klachten, doch vanaf 20-jarige leeftijd hoestte hij weer geregeld. Sputum opgeven deed hij alleen het laatste jaar, af en toe met bloedbijmenging. Bij neusverkoudheden had hij last van piepen op de borst zolang hij zich kon herinneren.

Hij rookte 30 sigaretten per dag en 10 kleine sigaartjes per week.

Een broer had van kind af astma en stierf later aan longtuberculose. Zijn moeder en een andere broer waren chronische hoesters.

Bij onderzoek werden er verspreid piepende ronchi boven de longen gehoord.

Op de thoraxfoto werd een schaduw in de linker bovenkwab gevonden.

Bij bronchografie bleek de pars superior van de linker bovenkwab te ontbreken. De linker hoofdbronchus was sterk opgetrokken en toonde een vloeistofniveau. De linker onderkwabsbronchi waren spastisch. Rechts viel ~~de veel te kleine onderkwab op~~ (Plaat V).

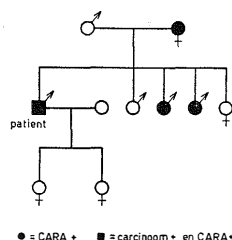
Bij bronchoscopie bleek de ingang van de linker bovenkwabsbronchus vernauwd en hyperaemisch te zijn. In deze bovenkwabsingang was aan de voorzijde een zeer verdachte onregelmatig begrensde kleine tumor-massa te zien. Voor proefexcisie was dit gebied evenwel niet goed bereikbaar; evenmin lukte het een goed curettement te verkrijgen. De sputum-cytologie was zeer verdacht voor gedifferentieerd plaveiselcelcarcinoom en deze diagnose werd na pneumonectomie links histologisch bevestigd. Er was ingroei van tumorweefsel in de borstwand en er waren metastasen in de regionale lymfeklieren.

Later is de patiënt in overleg met de radioloog bestraald wegens door-groei van de tumor in de oesophagus. Hij overleed korte tijd nadien.

CARA-criteria:

1 Positieve persoonlijke anamnese voor CARA zowel in de jeugd als op latere leeftijd.

2 Positieve familieanamnese voor CARA.



- 3 Diffuus over beide longen piepende en brommende ronchi.
- 4 Het sputum bevatte 90—100% eosinofielen; een tweede sputum bevatte geen eosinofielen, maar wel haemofilus influenzae.
- 5 Longfunctie: V.C. 3810 (normaalwaarde 3865 ml); 1 sec.cap. 57 %; na thiazinamium steeg de V.C. 5% en was de 1 sec.cap. 62%.
- 6 Huidallergie negatief.
- 7 Histamedrempel 8 mg/ml.
- 8 Geen bloedeosinofilie.

We hebben dit geval beschreven als voorbeeld van een te kleine onderkwab rechts bij lokalisatie van de tumor links.

III Een man van 63 jaar, schipper van beroep, was chronisch hoester sinds ongeveer 40 jaar. Op 39-jarige leeftijd werd hij bij ons opgenomen wegens bloedopgeven, waarvoor toen geen duidelijke oorzaak werd gevonden. Vermeldenswaard is, dat in de oude ziektegeschiedenis staat, dat de patiënt al sinds jaren hoestte. In 1951 had hij longontsteking, in 1956/1957 was hij in een sanatorium opgenomen wegens longtuberculose. Sinds 1945 was hij 's winters gauw kortademig, vooral bij mistig weer.

Hij rookte 30 kleine sigaretjes per week.

Zijn moeder had astmatische bronchitis. Een broer werd 2 jaar later bij ons opgenomen met een planocellulair longcarcinoom. Deze broer was eveneens chronisch hoester.

Bij onderzoek waren er boven de beide longen slechts enkele brommende ronchi te horen.

De thoraxfoto toonde een schaduw naast de linker hilus, en oude tuberculeuze topafwijkingen.

Op het bronchogram was er een gladde stop in een zijtak van de apico-posterior bronchus van de linker bovenkwab. Ook waren er enkele „bloemetjes” en „pools” op het bronchogram van de linker long te zien, evenals „franje” aan de linker bovenkwabsbronchus en de lingula.

Rechts toonde de bovenkwabsbronchus ook „franje”, verder „bloemetjes”,

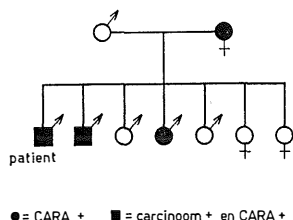
vooral in het anterior segment van de bovenkwab. De middenkwabsbronchi waren cilindrisch verwijd en er waren „branches cassées” in de basale onderkwabssegmenten (Plaat VI).

Bij bronchoscopie werd in de linker bovenkwabsbronchus voorbij de afsplitsing van de lingula bij curettage een weke massa gevoeld, die gemakkelijk bloedde. Er was te weinig materiaal om op dit curettement een histologische diagnose te kunnen stellen; het cytologisch onderzoek was negatief.

Er vond lobectomie van de linker bovenkwab plaats, en er werd een carcinoma planocellulare gevonden. Postoperatief maakte hij een longembolie door. Hij is thans goed en er zijn geen tekenen van metastasering.

CARA-criteria:

- 1 Positieve persoonlijke anamnese voor CARA op latere leeftijd.
- 2 Positieve familieanamnese voor CARA.



- 3 Geen piepende ronchi.
- 4 Het sputum bevatte slechts enkele eosinofielen en geen bacteriën.
- 5 Longfunctie: V.C. 4690 ml (normaalwaarde 4100 ml.); 1 sec.cap. 52%; na thiazinamium steeg de V.C. met 5% en was de 1 sec.cap. 57%.
- 6 Huidallergie negatief.
- 7 Histamedrempel 16 mg/ml.
- 8 Geen bloedeosinofilie.

Deze patiënt toonde dus uitgebreide CARA-symptomen op het bronchogram. De oude status uit 1936 vermeldt al de chronische hoest, en er is een familiair voorkomen van het longcarcinoom.

IV Een man van 52 jaar, groentehandelaar van beroep, was chronisch hoester zolang hij zich kon herinneren. Ook als kind hoestte hij al. Hij gaf al vele jaren wit of geel sputum op en soms had hij last van piepen op de borst.

Hij rookte 20 sigaretten per dag en 10 grote sigaren per week.

Zijn vader en een broer waren chronisch hoester, zijn oudste zoon had chronische bronchitis.

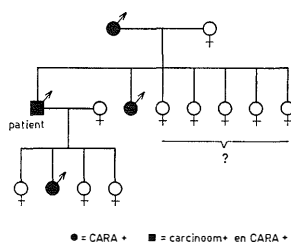
Tien jaar voor de laatste opname, dus op 42-jarige leeftijd, onderging hij een pneumonectomie rechts wegens een carcinoma planocellulare, uitgaande van de apicale onderkwabsbronchus. De lymfeklieren waren vrij van tumorweefsel. In 1956 maakte hij een pneumonie door in de linker long. In 1962 werd op de thoraxfoto een schaduw gezien aan de onderpool van de linker hilus. Op een foto van het consultatiebureau uit 1961 was deze schaduw nog niet te zien.

Bij bronchoscope werd rechts een volkomen rustige bronchusstomp gezien, terwijl links in de posterobasale onderkwabsbronchus het slijmvlies onregelmatig en rood was. Een proefexcisie hier ter plaatse genomen toonde het beeld van een „oatcell”carcinoom.

Hij werd behandeld met een stikstof-mosterd infuus, waarop hij tijdelijk wat verbeterde. Hij overleed in juli 1962. Obductie werd helaas niet verricht.

#### CARA-criteria:

- 1 Persoonlijke anamnese voor CARA positief, zowel in de jeugd als op latere leeftijd.
- 2 Positieve familieanamnese voor CARA.



- 3 Diffuus piepende ronchi. In de linker long bevond zich echter op het tijdstip van het onderzoek het tweede carcinoom.
- 4 Het sputum bevatte geen eosinofielen; éénmaal bevatte het haemofilus influenzae.
- 5 Longfunctie: V.C. 1840 ml (normaalwaarde 4395 ml.), gemeten na pneumonectomie rechts; 1 sec.cap. 49%; na thiazinamium steeg de V.C. met 3% en was de 1 sec.cap. 54%.
- 6 Huidallergie negatief.
- 7 Histaminedrempel > 32 mg/ml.
- 8 Bepaling van het aantal eosinofielen in het bloed vond niet plaats.

We vermelden dit geval, omdat deze man naar alle waarschijnlijkheid twee carcinomen heeft gehad, hoewel dit niet met zekerheid te bewijzen is.

De laatste patiënten zijn niet afkomstig uit het eigen onderzoek, maar zijn vroeger bij ons opgenomen geweest.

V Een man van 63 jaar, handelsreiziger van beroep, was opgenomen in 1948. Hoewel in die tijd hiernaar niet speciaal werd gevraagd, vermeldt de anamnese toch, dat hij ongeveer 25 jaar vóór opname in aansluiting aan een neusverkoudheid „bronchitis” kreeg, en dat deze bronchitis zich sindsdien elk voor- en najaar herhaalde, waarbij hij langdurig hoestte en wat opgaf. Ook had hij soms last van piepen op de borst en was hij gauw kortademig bij inspanning.

Verder zijn de gegevens uit de oude status schaars. Er werden geen piepende ronchi boven de longen gehoord.

Bij bronchografie bleek de linker onderkwabsbronchus te ontbreken ende uitgezette linker bovenkwab toonde zeer veel „bloemetjes” (Plaat VII). Dit is dan ook de reden waarom we dit geval kort vermelden.

Bij bronchoscopie werd een carcinoma planocellulare van de linker onderkwabsbronchus gevonden. De patiënt onderging pneumonectomie links. Er werden uitgebreide bronchiëctasieën in de linker onderkwab gevonden, zodat de patholoog-anatoom de mogelijkheid opperde, dat het carcinoom op de bodem van bronchiëctasie zou zijn ontstaan. Dit is echter niet te bewijzen. Het omgekeerde (bronchiëctasieën achter de stenose door de tumor veroorzaakt) is heel goed mogelijk.

Er ontstonden later metastasen in het operatielitteken en ongeveer een jaar na de operatie werd bericht ontvangen, dat de patiënt was overleden.

VI Een man van 51 jaar, los arbeider, was van jongs af aan chronisch hoester. Vijf jaar vóór opname was hij op de longenpolikliniek en op de keel-, neus- en oorafdeling onderzocht omdat hij enkele malen bloed had opgegeven.

Bij die gelegenheid was er een bronchografie links verricht. Hierbij werden omgebogen bronchi van de onderkwab gevonden, zoals we die vaker zien na een vroeger doorgemaakte pleuritis.

Verder was er een uitgebreide, grove „franje” van de linker bovenkwabsbronchus en de lingula (Plaat VIII). Het vinden van dit CARA-symptoom op een tijdstip, dat er naar alle waarschijnlijkheid nog geen carcinoom in het spel was, maakt dit geval vermeldenswaard.

Bij de opname, 5 jaar later, werden dezelfde omgebogen bronchi en dezelfde grove „franje” gezien, maar was er tevens een stop van de pars superior van de bovenkwab links (Plaat IX). Ook rechts was er „franje” aan de bovenkwabsbronchus.

Er vond pneumonectomie links plaats en pathologisch-anatomisch bleek er een carcinoma planocellulare te bestaan, vermoedelijk uitgaande van de apicale bovenkwabsbronchus. Microscopisch zijn de verwijde uitvoergangen van de slijmkiertjes (de „franje” van het bronchogram) fraai te zien, en ook is er hier plaveiselcelmetaplasie (Plaat X). Ook werden tekenen van een vroeger doorgemaakte long- en lymfekliertuberculose gevonden. Postoperatief is hij niet meer voor controle bij ons geweest. Bij navraag bleek hij ruim een jaar na de operatie thuis gestorven te zijn.

Uit de familieanamnese valt nog te vermelden, dat zijn vader chronisch hoester was en last had van een „benauwde borst”.

Verder had deze patiënt een gestoorde 1 sec.cap. (variërend van 46—63%), er werden 90% eosinofielen in het sputum gevonden, histaminedrempel en effect van thiazinamium zijn niet nagegaan.

De patiënt rookte 20 sigaretten per dag.

We kennen zeker nog 2 andere gevallen van patiënten met longcarcinoom, die 5 jaar of langer te voren vanwege CARA-symptomen bij ons zijn onderzocht. We hebben echter geen speciaal onderzoek naar dit soort gevallen gedaan. Analyse van het exces aan longcarcinoom onder CARA-patiënten is ook een mogelijkheid om het verband tussen CARA en longcarcinoom te benaderen.

VII Een 59-jarige grossier was sinds vele jaren chronisch hoester en had zolang hij zich herinnerde last van piepen op de borst. Ook was hij al vele jaren snel kortademig bij inspanning. Als kind had hij dubbelzijdige longontsteking.

Hij rookte 4—5 sigaren per dag. Sinds enkele maanden gaf hij wat bloederig sputum op.

Er werd bij hem een carcinoma planocellulare cornificans, uitgaande van de apicale bronchus van de linker onderkwab gevonden, waarvoor hij pneumonectomie links onderging. Enige tijd later is hij gestorven.

Hij had een gestoorde 1 sec.cap. van 52% en een sputumeosinofilie van 100%. Het effect van thiazinamium en de histaminedrempel zijn niet bepaald.

Uit de familieanamnese valt te vermelden, dat twee broers ook aan longcarcinoom zijn gestorven. Beiden waren eveneens CARA-lijdens. Zijn

moeder had asthma bronchiale en een andere broer was vele jaren bij ons onder behandeling wegens een ernstige astmatische bronchitis, gepaard gaande met positieve huidallergie en een verhoogde aspecifieke prikkelbaarheid.

Deze patiënt hebben we beschreven als voorbeeld van meer dan twee longcarcinoompatiënten in één familie.

## HOOFDSTUK VI

### Discussie

#### A. HET VERBAND TUSSEN BRONCHUSCARCINOOM EN CARA

Om de klinische indruk te bevestigen, dat er een verband bronchuscarcinoom-CARA bestaat, gingen wij dus de volgende CARA-criteria na onder de patiëntengroep en de beide controlegroepen:

- 1 persoonlijke anamnese voor CARA; hierbij werd de anamnese uit de jeugd (tot  $\pm 12$  jr.) afzonderlijk opgenomen, naast de anamnese op latere leeftijd;
- 2 familieanamnese voor CARA (ouders, broers, zusters en kinderen);
- 3 fysisch onderzoek van de longen (brommende en piepende ronchi en verlengd expirium);
- 4 sputumeosinofilie (ten dele ook bloedeosinofilie);
- 5 het effect van bronchusverwijdende middelen (thiazinamium) en bronchusvernauwende middelen (histamine) op V.C. en 1 sec.cap.;
- 6 intracutane allergietests met een groep inhalatie-allergenen.

De criteria 1 t/m 5 werden veel vaker positief gevonden bij de bronchuscarcinoomgroep dan bij de beide controlegroepen in alle drie rookcategorieën (zie de tabellen 8 t/m 23 en de grafieken 16 t/m 22).

De intracutane allergietests waren meestal negatief, zowel bij de patiënten als bij de controlepersonen. Dit was bij deze leeftijdsgroep ook wel te verwachten. De patiënten- en controlegroepen toonden op dit punt dan ook slechts een klein verschil.

Onze carcinoomgroep was afkomstig uit een ziekenhuismateriaal en dus niet aselekt. Vermoedelijk werden bijv. zeer oude of manifest inoperabele patiënten niet voor nader onderzoek doorgestuurd. Dit kan van invloed zijn geweest op de leeftijdsverdeling en op de verdeling van de histologische typen. Verreweg de meeste van onze patiënten waren mannen met een planocellulair bronchuscarcinoom (groep I tumoren volgens KREYBERG). Het gevonden verband CARA-bronchuscarcinoom geldt voor deze groep.

De *hereditaire, c.q. constitutionele basis* van de CARA blijkt zeer duidelijk uit het grote verschil tussen de bronchuscarcinoompatiënten en de controlepersonen in frequentie van een positieve jeugd- en familieanamnese voor



CARA. Op geen van deze beide factoren kan òf het roken òf het carcinoom zelf van invloed zijn geweest.

Ook het vinden van CARA bij een kleine groep patiënten na resectie van het carcinoom kan er een aanwijzing voor zijn, dat de CARA-verschijnselen niet het gevolg van het carcinoom waren.

Daarnaast werden ook de *klinische uitingen* van de CARA, zoals hoesten, opgeven, piepen op de borst, dyspnoe klachten gedurende vele jaren, veel meer bij de bronchuscarcinoompatiënten dan bij de controlepersonen gevonden, met name ook meer dan bij de op roken „gematchte” controlepersonen. Het chronisch hoesten gedurende minstens 10 jaar kwam bij 87% van de longcarcinoompatiënten voor.

Deze bevindingen stemmen overeen met die van o.a. STAEHELIN (1925), DOLL en HILL (1952), SWIERENGA (1954), CASE en LEA (1955), FINKE (1956—1958), GYURECH-VÁGÓ en SCHERRER (1958), REID en FAIRBAIRN (1958), DENOIX c.s. (1958), PASSEY (1962).

GYURECH-VÁGÓ en SCHERRER vonden evenals ROUING ook aanwijzingen voor het bestaan van een ten dele reversibele bronchusobstructie; 65% van hun longcarcinoompatiënten had een positieve reactie op isopropylnor-adrenaline. SADOUL c.s. (1960) noemden eveneens het veelvuldig voorkomen van recidiverende bronchitis bij longcarcinoompatiënten. Bij het longfunctieonderzoek vonden zij vaak een gestoorde 1 sec.cap. en aanwijzingen voor het bestaan van emfyseem. Bovendien vonden zij een positieve reactie bij inhalatie van acetylcholine in 58% van de gevallen. Ook ROSSIER (1962) vermeldt, dat hij bij het longfunctieonderzoek bij meer dan 2/3 van zijn longcarcinoompatiënten emfyseem van het obstructieve type vond.

De *bronchogrammen* van de longcarcinoompatiënten toonden een groot aantal kenmerken, die we met CARA in verband brengen (branches cassées, bronchiectasieën, bronchitis deformans, franje, bloemetjes, pools, spastische takken). Deze afwijkingen kwamen voor buiten het tumorgebied en vaak zelfs in de heterolaterale long.

Er werden zelfs bijna even vaak (75%) CARA-afwijkingen gevonden als ISRAËLS vond onder een groep astmapatiënten (79%), en aanzienlijk meer dan KREUKNIET onder tuberculosepatiënten vond (23%). (Op niet-bronchografische gronden vond KREUKNIET een CARA-percentages van 24,8).

Als we het aantal gevonden CARA-symptomen op het bronchogram van longcarcinoompatiënten bij lichte, matige en sterke sigarettenrokers nagaan, blijken deze symptomen in de drie rookklassen ongeveer even vaak voor te komen. De CARA-verschijnselen op het bronchogram waren dus waar-

schijnlijk niet het gevolg van het roken en bovendien vermoedelijk al van oudere datum. Ook de bevindingen op het bronchogram pleiten voor een verband tussen CARA en bronchuscarcinoom.

#### B. DE AARD VAN HET VERBAND TUSSEN CARA, ROKEN EN HET BRONCHUS-CARCINOOM

In de inleiding hebben wij een aantal theoretische mogelijkheden naar voren gebracht over de aard van de relaties tussen longcarcinoom, roken en CARA (pag. 3).

Om na te kunnen gaan welke van deze mogelijkheden met de resultaten van ons onderzoek in overeenstemming zijn en welke niet, hebben wij onze resultaten in een drietal tabellen en grafieken gepoogd samen te vatten.

Allereerst volgen hier tabel 45 en grafiek 24 over chronische hoest, roken en longcarcinoom.

TABEL 45. Chronische hoest in de 3 rookcategorieën bij de bronchuscarcinoom-groep en de beide controlegroepen

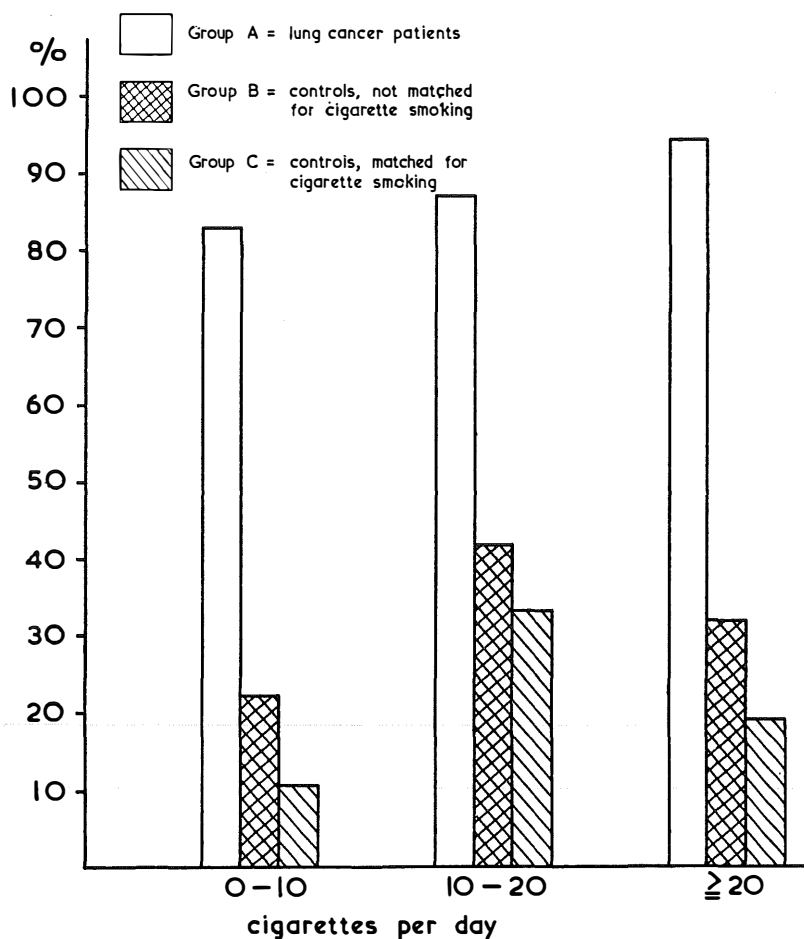
aantal sigaretten		Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
0—10	chronische hoest +	49	83,1%	19	22,4%	4	10,5%
	chronische hoest —	10	16,9%	66	77,6%	34	89,5%
10—20	chronische hoest +	48	87,3%	18	41,9%	12	33,3%
	chronische hoest —	7	12,7%	25	58,1%	24	66,7%
≥ 20	chronische hoest +	34	94,4%	7	31,8%	5	19,2%
	chronische hoest —	2	5,6%	15	68,2%	21	80,8%

We zien, dat chronisch hoesten ook bij de lichte sigarettenrokers onder de carcinoompatiënten zeer veelvuldig voorkomt, zodat dit symptoom niet alleen het gevolg van het roken kan zijn. Wel zien we, dat relatief het minst chronische hoest onder de lichte rokers wordt gevonden, zowel in de carcinoomgroep als in de beide controlegroepen.

Bij de controlegroepen worden de meeste chronische hoesters onder de matige rokers (10—20 sigaretten d.d.) gevonden. Waarschijnlijk ontwikkelt iemand met een „CARA-constitutie”, die tevens sigaretten rookt, eerder een symptoom als chronische hoest, dan iemand die niet of zeer weinig rookt. Dit is via de weg van de verhoogde aspecifieke bronchiale prikkelbaarheid bij lijders aan CARA ook wel te begrijpen.

Echter ook in de zwaarste rookcategorie blijft er een belangrijke groep

GRAFIEK 24



Percentage of chronic cough (> 10 years) in the 3 smoking categories  
 Percentage chronische hoest (> 10 jaar) in de 3 rookcategorieën

mensen bestaan, die *geen* chronische hoesters zijn. Niet alléén de exogene prikkel van het roken veroorzaakt de chronische hoest, er moet een persoonlijke „predispositie” (CARA-constitutie) bijkomen.

Niet-rokers waren er onder onze mannelijke bronchuscarcinoompatiënten niet, onder de niet op sigaretten roken „gematchte” controlegroep 6,3%. Van de bronchuscarcinoomgroep rookte 84% sigaretten, van de controlegroep 68,7%.

GADOUREK (1963) vond bij een steekproef onder Nederlandse mannen boven 16 jaar 10,6% niet-rokers en een percentage sigarettenrokers van 73,7.

We maken dezelfde indeling als voor het chronisch hoesten voor een groep personen, die we „CARA +” en een groep, die we „CARA —” noemen.

Hierbij beschouwen we iemand als „CARA +”, als hij minstens twee van de kenmerken van pag. 132 positief heeft. We krijgen dan tabel 46 en grafiek 25.

TABEL 46. CARA (2 of meer positieve kenmerken wordt + genoemd) in de 3 rook-categorieën bij de bronchuscarcinoomgroep en de beide controlegroepen

aantal sigaretten		Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
0—10	CARA +	55	93,2%	23	27,1%	5	13,2%
	CARA —	4	6,8%	62	72,9%	33	86,8%
10—20	CARA +	53	96,4%	17	39,5%	13	36,1%
	CARA —	2	3,6%	26	60,5%	23	63,9%
≥ 20	CARA +	36	100%	9	40,9%	8	30,8%
	CARA —	0	0%	13	59,1%	18	69,2%

We zien hieruit, hoe klein het aantal personen met „CARA —” in de bronchuscarcinoomgroep was, ook bij de lichte sigarettenrokers. CARA heeft dus, afgezien van het roken, een sterk positieve correlatie met het bronchuscarcinoom. In alle 3 rookcategorieën was het verschil tussen de carcinoomgroep en de beide controlegroepen zeer sterk significant ( $p < 0,001$ ).

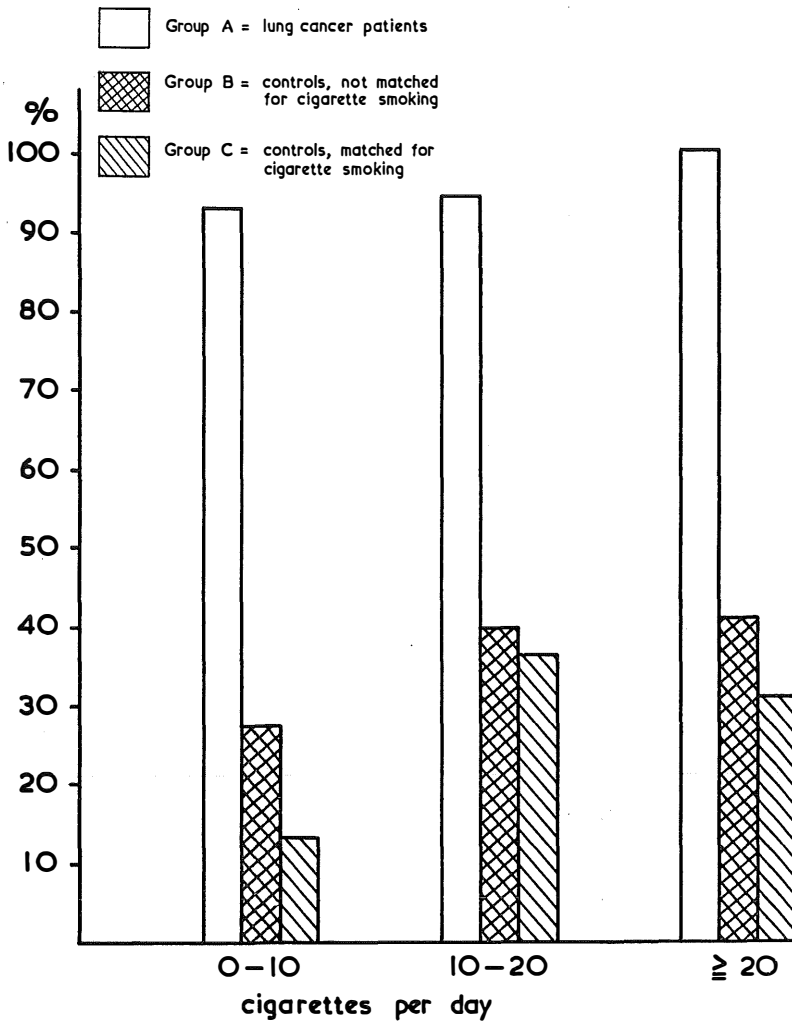
Bij de controlepersonen zien we een groter aantal personen met „CARA —” onder de lichte rokers dan onder de zwaardere rokers, zodat het wel waarschijnlijk lijkt, dat het roken een rol speelt bij het tot uiting doen komen van CARA-symptomen. Het verschil was echter net niet significant ( $0,10 > p > 0,05$ ).

Om een indruk te krijgen van de rol van de „CARA-constitutie” hebben we nog tabel 47 en grafiek 26 opgesteld aan de hand van de hiertoe het meest geschikte kenmerken.

Hierbij is de „constitutie” positief gerekend, als 2 of meer van de volgende kenmerken positief waren:

- a de jeugdanamnese voor CARA;
- b de familieanamnese voor CARA;

GRAFIEK 25



Percentage of persons in the 3 smoking categories with at least 2 positive characteristics of C.N.S.L.D.

Percentage personen in de 3 rookcategorieën met tenminste 2 positieve CARA-kenmerken

c sputumeosinofilie;

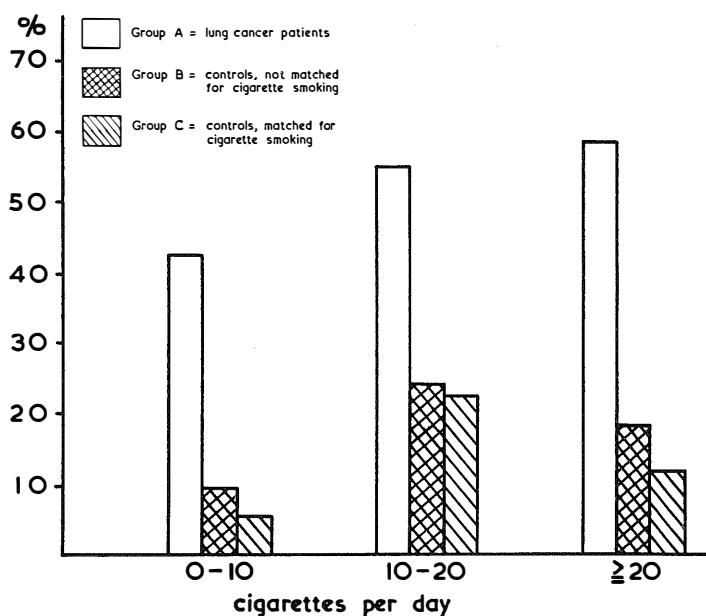
d huidallergie.

De 3 rookcategorieën van de carcinoomgroep toonden geen significant verschil in het aantal personen met een positieve „CARA-constitutie”;

TABEL 47. De „CARA-constitutie” in de 3 rookcategorieën bij de bronchuscarcinoom-groep en de beide controlegroepen

aantal sigaretten			Groep A, n = 150		Groep B, n = 150		Groep C, n = 100	
0—10	CARA- constitutie	+	25	42,4%	7	8,2%	2	5,3%
		—	34	57,6%	78	91,8%	36	94,7%
10—20	CARA- constitutie	+	31	56,4%	10	23,3%	8	22,2%
		—	24	43,6%	33	76,7%	28	77,8%
≥ 20	CARA- constitutie	+	21	58,3%	5	22,7%	3	11,5%
		—	15	41,7%	17	77,3%	23	88,5%

GRAFIEK 26



Percentage of persons in the 3 smoking categories with at least 2 positive „constitutional” characteristics of C.N.S.L.D.

Percentage personen in de 3 rookcategorieën met tenminste 2 positieve „constitutionele” CARA-kenmerken.

dit was ook niet het geval met de 3 rookcategorieën van de op sigaretten roken „gematchte” controlegroep. Het verschil tussen de carcinoomgroep en de controlegroep was daarentegen sterk significant in elke rookcategorie ( $p < 0,001$ ).

Wij willen nu de in de inleiding genoemde theoretische mogelijkheden, wat betreft de aard van de relaties tussen longcarcinoom, roken en CARA, nog eens punt voor punt nagaan.

*1. Chronisch hoesten is het gevolg van het roken, zonder dat hierbij sprake is van een constitutionele basis*

De resultaten van ons onderzoek zijn hiermee in tegenspraak. Immers ook bij de lichte rokers onder de carcinoompatiënten kwam de chronische hoest zeer frequent voor, terwijl onder de controlepersonen ook bij de sterke rokers ( $\geq 20$  sigaretten d.d.) zeer veel niet-hoesters voorkwamen, nl. 33 tegen 10 die wel hoestten. Van deze 10 hadden er 4 tevens een positieve jeugd- en/of familieanamnese voor CARA en nog minstens één positief objectief kenmerk, zodat bij hen de constitutionele basis vaststaat. Ook de overige 6 hadden tevens andere CARA-kenmerken.

Het frequent vinden van een positieve jeugdanamnese voor CARA bij de bronchuscarcinoompatiënten pleit eveneens tegen chronisch hoesten als gevolg van het roken.

*2. CARA leidt tot meer roken*

Dit is niet erg waarschijnlijk, daar in tabel 45 en grafiek 24 de meeste chronische hoest bij de matige, en niet bij de sterke rokers onder de controlepersonen werd gevonden. Dat CARA tot meer roken leidt, is echter niet met zekerheid uit te sluiten.

*3. Roken verergert bij personen met een „CARA-constitutie” symptomen als hoesten en opgeven en dit zou tot longcarcinoom kunnen leiden*

Als iemand met een constitutionele predispositie voor CARA veel gaat roken, kan men zich voorstellen, dat de verschijnselen van de CARA via de hyperreactiviteit van de patiënt inderdaad gemakkelijker tot uiting komen. Hiermee zijn onze cijfers in overeenstemming: het bijzonder lage percentage personen uit de bronchuscarcinoomgroep dat tot de zwaarste rookcategorie behoort en toch geen chronisch hoester is, 5,6 tegen 16,9 in de lichtste rookcategorie, wijst hierop.

Dat het roken als specifieke prikkel werkt, blijkt ook uit het feit, dat een aantal duidelijk tot de CARA-groep behorende personen aangeeft geruime tijd niet meer te hoesten als ze ophouden met het roken.

In deze richting wijst ook, dat een aantal schrijvers (o.a. FLETCHER c.s. 1950, HIGGINS 1959, OLSEN en GILSON 1960) een grotere morbiditeit en mortaliteit aan CARA en ook longfunctieveranderingen vonden bij rokers t.o.v. niet-rokers. De verschillen werden voornamelijk gezien bij personen boven 40 jaar; er was echter een grote spreiding in de bevindingen en een duidelijk dosiseffect ontbrak.

Enkele onderzoekers (o.a. EICH c.s. 1957, ATTINGER c.s. 1958, HUNZIKER en BÜHLMANN 1960) vonden bij CARA-patiënten na roken een stijging van de visceuze ademerarbeid; soms was er echter ook wel enige stijging bij de controlepersonen. De resultaten zijn niet eensluidend en nader onderzoek is noodzakelijk.

Of echter het carcinoom ontstaat op basis van hoesten en excessieve mucusproductie is niet uit ons onderzoek na te gaan.

#### *4. CARA en roken beïnvloeden elkaar niet en geven ieder afzonderlijk een verhoogd longcarcinoomrisico*

Zoals hierboven al werd uiteengezet, beïnvloeden CARA en roken elkaar waarschijnlijk wel, d.w.z. roken kan bij CARA-lijdens symptomen als hoesten, opgeven, dyspnoe doen ontstaan. Of hiernaast het roken op zichzelf meer kans geeft op het krijgen van longcarcinoom bij iemand, die niet tot de CARA-groep behoort, lijkt dubieus.

Het aantal sterke sigarettenrokers zonder CARA-kenmerken onder onze bronchuscarcinoompatiënten was bijzonder klein (zelfs 0 in tabel 46).

Aan de andere kant hadden wij onder onze mannelijke bronchuscarcinoompatiënten ook niemand, die in zijn hele leven niet gedurende enige tijd sigaren, sigaretten of pijp had gerookt, zodat we geen longcarcinoom bij zuivere niet-rokers gevonden hebben. Wel was dit het geval bij 4 van de 6 vrouwen met longcarcinoom.

#### *5. CARA leidt tot carcinoom en tot roken, zonder dat het roken op zichzelf verband heeft met longcarcinoom*

Aanwijzingen, dat CARA tot meer roken leidt, werden niet gevonden. Geheel uit te sluiten is deze mogelijkheid echter niet.

We hebben gezien, dat CARA een belangrijke rol speelt in de keten van



factoren, die leiden tot het ontstaan van het bronchuscarcinoom, en dat deze CARA een onafhankelijke aandoening is, die een constitutionele basis heeft en niet het gevolg is van roken.

Of het carcinoom ontstaat *uitsluitend* op basis van CARA-symptomen als hoesten en opgeven (dus t.g.v. chronische „prikkeling” van het bronchus-slijmvlies, eventueel met plaveiselcelmetaplasie en laesies in de zin van AUERBACH, of door excessieve mucusproductie in de zin van PASSEY), of dat toch carcinogenen, bijv. uit tabaksrook, hierbij in het spel zijn, die zich op plaatsen, waar de ciliawerking minder effectief is of ontbreekt, ophopen, is uit ons onderzoek niet op te maken. Het is ook mogelijk, dat een mechanisme van „initiating” en „promoting” factoren hierbij een rol speelt. Verder onderzoek is hier noodzakelijk.

Bij de overgrote meerderheid van onze bronchuscarcinoompatiënten vinden we zowel de constitutionele basis van de CARA (positieve jeugd-en/of familieanamnese in 85% van de gevallen) als het roken in een of andere vorm (bij allen op 4 vrouwen na).

Het samengaan van deze factoren is dus bijzonder riskant met het oog op het krijgen van bronchuscarcinoom, maar het mechanisme dat tot de carcinoomvorming leidt blijft onbekend.

#### C. AANVULLENDE GEGEVENS, DIE PLEITEN VOOR CARA ALS EEN ZELFSTANDIGE FACTOR IN DE PATHOGENESE VAN HET BRONCHUSCARCINOOM

Voor de zelfstandige rol, die CARA op constitutionele basis speelt in de etiologie van het bronchuscarcinoom, pleit ook in hoge mate het onderzoek van TOKUHATA en LILIENFELD. Deze schrijvers vonden immers een significant groter aantal longcarcinoomgevallen onder familieleden van longcarcinoompatiënten dan onder familieleden van controlepersonen. Ook in ons onderzoek vonden wij 7 maal een geval van longcarcinoom in de familie bij onze carcinoompatiënten; bij de controlepersonen geen enkel.

Bovendien vonden TOKUHATA en LILIENFELD onder de familieleden van de longcarcinoomgroep een significant hogere mortaliteit aan andere respiratoire aandoeningen dan bij de controlegroep. Deze grotere mortaliteit aan longcarcinoom en aan andere respiratoire aandoeningen vonden ze niet onder de echtgenoten van de longcarcinoomgroep t.o.v. de echtgenoten van de controlegroep. Een omgevingsfactor werd hiermee onwaarschijnlijk. Het verhoogde longcarcinoomrisico bleef bestaan onder de familieleden van de carcinoompatiënten t.o.v. de familieleden van de controlepersonen, als ze rekening hielden met de rookgewoonten. Zij concludeerden dan ook dat er een „verhoogde gastheergevoeligheid” met genetische basis bestaat voor

respiratoire aandoeningen bij longcarcinoompatiënten, wat overeenkomt met onze opvatting over de rol, die de CARA met constitutionele basis speelt bij het ontstaan van het bronchuscarcinoom.

Ook het even frequent voorkomen van bronchografische CARA-kenmerken bij de lichte als bij de zware sigarettenrokers onder onze bronchuscarcinoompatiënten pleit voor de zelfstandige rol van de CARA.

#### D. BESPREKING VAN ENKELE ARGUMENTEN UIT DE LITERATUUR TEGEN EEN VERBAND CARA — LONGCARCINOOM EN TEGEN EEN CONSTITUTIONELE FACTOR IN DE ETIOLOGIE VAN HET BRONCHUSCARCINOOM

DOLL en HILL (1952) vonden wel een groter aantal gevallen van chronische bronchitis onder hun bronchuscarcinoompatiënten dan onder hun controlepersonen, maar menen dat dit het gevolg is van het feit, dat patiënten met symptomen van de kant van de tractus respiratorius zich ook hun vroegere klachten op dit gebied beter herinneren dan andere patiënten. Ze gronden dit op hun bevinding, dat bij patiënten die onder verdenking op een bronchuscarcinoom waren opgenomen, maar die later een andere aandoening van de luchtwegen bleken te hebben, ook een groter aantal vroeger door-gemaakte aandoeningen van de tractus respiratorius werden gevonden dan bij de controlepersonen. Patiënten echter, die geen bronchuscarcinoom hebben, maar een longaandoening die er op lijkt, zullen meestal aan één van de vormen van CARA lijden of een complicatie hiervan, zoals een bronchopneumonie of geïnfecteerde bronchiëctasieën of een secundair bacterieel infect bij emfyseem (WARRINGA 1955, ISRAËLS c.s. 1961). Men zal bij hen dus dezelfde CARA-anamnese vinden als bij de longcarcinoompatiënten.

Het vinden van objectieve kenmerken van CARA, als diffuse piepende en brommende ronchi aan de heterolaterale zijde van het carcinoom, sputum-eosinofilie, positief effect van thiazinamium op V.C. en/of 1 sec.cap., verlaagde histaminedrempel en CARA-kenmerken op het bronchogram bij de longcarcinoompatiënten in ons onderzoek, wijst er wel op, dat het vinden van CARA niet alleen op een beter herinneringsvermogen voor deze aandoeningen bij de longcarcinoompatiënten berust.

Een aantal schrijvers (o.a. MACKLIN en MACKLIN 1940) wijst er op, dat longcarcinoom zelf bronchitis kan geven. Indien dit al mogelijk zou zijn, dan kunnen we door een periode van 10 jaar of langer als criterium voor chronische hoest en chronische bronchitis te kiezen, de kans, dat deze verschijnselen *van het begin af aan het gevolg* van de tumor zijn geweest, wel zeer onwaarschijnlijk maken.

MACKLIN en MACKLIN stellen verder, dat chronische bronchitis geen voorkeur heeft voor het mannelijke geslacht en longcarcinoom wel. Anderen (o.a. FINKE 1956—1958) evenwel zijn evenals wij de mening toegedaan, dat chronische bronchitis, emfyseem en bronchiëctasieën veel meer bij mannen voorkomen dan bij vrouwen, evenals het longcarcinoom. ZUIDERWEG (1962) vermeldt voor 60—69-jarigen een CARA-percentage van 12 voor mannen en ruim 4 voor vrouwen.

Ook achten MACKLIN en MACKLIN het mogelijk, dat astma het gevolg kan zijn van het bronchuscarcinoom. Het frequent vinden van een positieve jeugd- en familieanamnese voor astma en chronische bronchitis bij onze carcinoompatiënten pleit hier sterk tegen. ZUIDERWEG (1962) vond bij 0—9-jarigen een astma(CARA)-percentage van bijna 8 voor jongens en bijna 5 voor meisjes.

FINKE meent, dat influenza „veel chronische longaandoeningen heeft doen ontstaan”. Wij vonden echter geen opvallend hoog aantal gevallen van influenza onder onze bronchuscarcinoompatiënten. Wel treden complicaties bij influenza speciaal op bij CARA-lijdens (LÖWENBERG 1959). Bovendien werd ook CARA gevonden bij de jongere carcinoompatiënten, die na de epidemie van 1918 geboren zijn. Ook het frequent vinden van een positieve jeugdanamnese voor CARA bij de bronchuscarcinoompatiënten, dus op een tijdstip, dat vóór de epidemie van 1918/'20 ligt, pleit er tegen, dat de CARA in aansluiting aan de influenza zou zijn ontstaan.

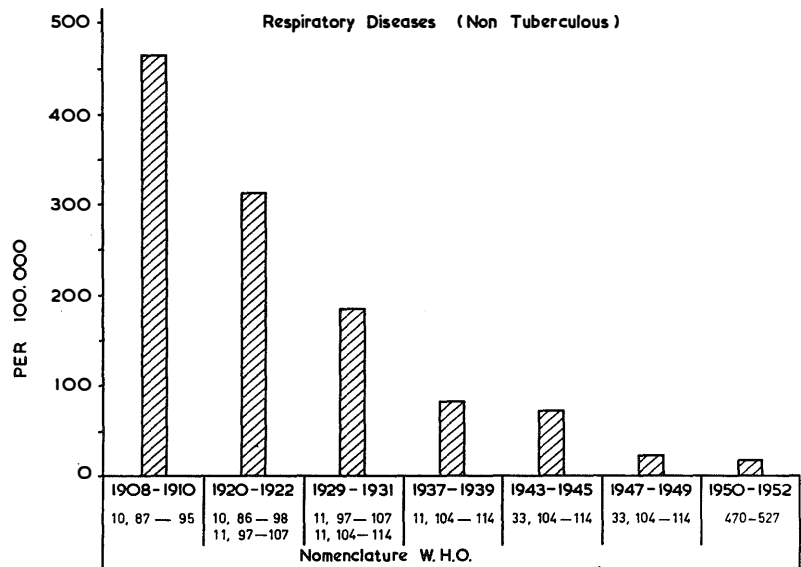
Een argument, dat door vele schrijvers (o.a. DOLL en HILL 1952, KORTEWEG 1958) naar voren wordt gebracht tegen een constitutionele factor als belangrijk etiologisch moment bij het longcarcinoom, is de sterke toeneming van deze ziekte in de laatste decennia. Immers, zo zegt men, waarom zou de constitutie veranderd zijn? Deze toeneming is echter o.i. zeer goed te verklaren, als men de CARA-constitutie als basis voor het ontstaan van een longcarcinoom beschouwt; want juist onder degenen, die tot de CARA-groep behoren, vond vroeger een sterke eliminatie op jeugdige leeftijd plaats. Juist deze kinderen zijn gepredisponeerd voor bronchusinfecten en bronchopneumonieën en stierven hieraan vroeger veelvuldig. Vroeger zullen dus minder personen met een CARA-constitutie resp. met manifeste CARA-verschijnselen de carcinoomleeftijd bereiken hebben.

In dit verband zijn de getallen van VAN GELDEREN (1955) over de doodsoorzaken bij kleuters van 1—4 jaar in de loop der jaren van belang (grafiek 27).

Hieruit zien we de enorme daling van de mortaliteit aan respiratoire aandoeningen bij kleuters in de loop der jaren. Het valt op, dat deze daling al begon vóór het tijdperk van de chemotherapeutica en de antibiotica. Deze

GRAFIEK 27

MAIN CAUSES OF DEATH IN CHILDREN OF PRE-SCHOOL AGE IN THE NETHERLANDS  
(1908-1952)



FROM H.H.v. GELDEREN THESIS LEIDEN 1955

sterfte was in vroegere jaren nog groter. Voor 1899 berekenden wij een sterfte van 570 kleuters per 100.000. De totale sterfte onder kleuters daalde in de periode van 1900 tot 1910 van 3680 per 100.000 tot 2620 per 100.000.

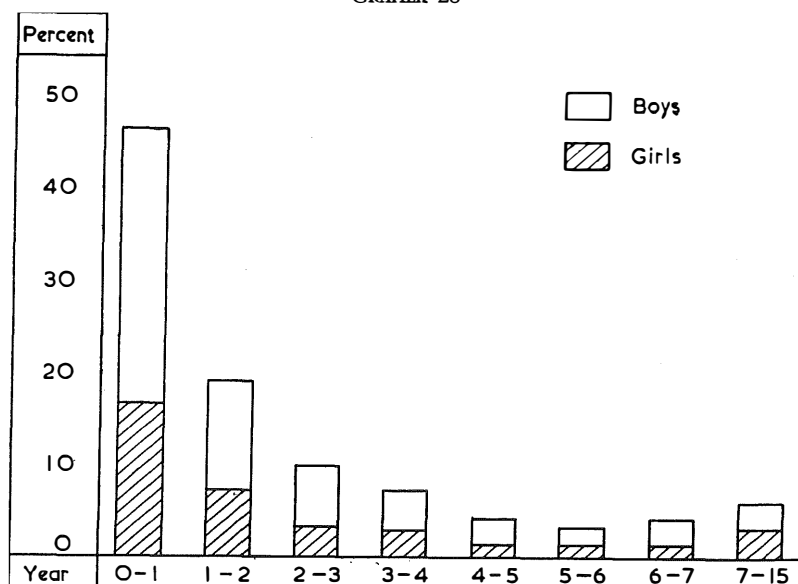
„Astmatische bronchitis” op de kinderleeftijd en „chronische (astmatische) bronchitis met emfyseem” bij oudere mensen komen beide aanzienlijk méér voor onder het mannelijke dan onder het vrouwelijke geslacht (ORIE, bronchitis-symposium 1961).

Ook SELANDER (1960) wijst op het meer frequent voorkomen van astmatische verschijnselen bij jongens dan bij meisjes (grafiek 28).

De sterfte aan pneumonie op basis van CARA zal dus juist onder jongens groot geweest zijn. BULLOWA (1937) vermeldt over de jaren 1928-1934 in de „health areas” van het Harlem Hospital een sterfte aan pneumonie onder jongens tot 12 jaar van 1,8% en onder meisjes tot 12 jaar van 1,1%.

In de literatuur wordt opgegeven, dat de sterfte aan longcarcinoom in diverse landen niet altijd correleert met het sigarettenverbruik. Zo wordt in Zuid-Afrika en Nieuw-Zeeland een lagere carcinoommortaliteit gevonden dan in Engeland, ondanks een zeker niet geringer sigarettenverbruik,

GRAFIEK 28



The age of the first occurrence of asthmatic symptoms in 1092 children 0 to 15 years old and the frequency of boys and girls in each age group. Per Selander, 1960.

en een hogere mortaliteit onder Britse immigranten dan onder in Zuid-Afrika en Nieuw-Zeeland geboren mannen bij een gelijk sigarettenverbruik. In de U.S.A. is het sigarettenverbruik hoger dan in Engeland, maar de longcarcinoomsterfte kleiner.

Als verklaring hiervoor wijzen DEAN (1959) en EASTCOTT (1956) op het verschil in air pollution tussen Zuid-Afrika en Nieuw-Zeeland enerzijds en Engeland anderzijds, en DOLL c.s. (1959) op het verschil in stomplengte van de sigaretten in Engeland en de U.S.A.

Het is echter mogelijk, dat verschillen in sterfte op de kleuterleeftijd aan ziekten van de luchtwegen op basis van CARA, zoals pneumonie, hierbij een rol spelen. Dat dergelijke verschillen inderdaad bestaan blijkt o.a. uit getallen voor de mortaliteit aan bronchitis en pneumonie in Nederland en België. Voor het jaar 1940 was deze in Nederland 372,1 per 100.000 en in België 834,6 voor 0—4 jarigen. In 1920 was de totale mortaliteit onder 1—4 jarigen in Italië 3460 per 100.000 en in Nederland 1150.

De gestegen man/vrouw ratio bij de longcarcinoommortaliteit zou ook kunnen samenhangen met de kleiner geworden kleutersterfte aan CARA juist onder jongens, die frequenter aan CARA lijden dan meisjes.

Alle bovengenoemde overwegingen over de rol van CARA in de etiologie van het bronchuscarcinoom hebben betrekking op de groep van de planocellulaire longcarcinomen of de groep I tumoren volgens KREYBERG. De adenocarcinoomgroep (KREYBERG groep II) in ons onderzoek is te klein om conclusies over de etiologie van dit carcinoomtype te kunnen trekken (7 op 150). De groep van de planocellulaire (inclusief „oatcell”) tumoren is echter de groep, die verreweg het meeste voorkomt, en ook de groep die zo sterk in frequentie is gestegen.

Over de rol van andere in de literatuur genoemde etiologische factoren bij het bronchuscarcinoom, als beroep, tuberculose, littekens en luchtverontreiniging, hebben we geen eigen gegevens. Ten dele zou een dergelijk verband via de bronchiale hyperreactiviteit bij CARA kunnen lopen. Luchtverontreiniging speelde bij onze patiënten in het Noorden des lands vermoedelijk slechts een geringe rol, terwijl ook beroepen met een verhoogd risico voor longcarcinoom hier nauwelijks voorkomen.

## E. CONCLUSIES

### 1. *Theoretische gevolgtrekkingen uit het verband CARA-bronchuscarcinoom*

Als belangrijkste theoretische consequenties van de besproken sterk positieve correlatie bronchuscarcinoom-CARA zien wij dus:

- a het geeft een verklaring voor de toename van het aantal gevallen van bronchuscarcinoom in deze eeuw;
- b het helpt de man/vrouw ratio bij het bronchuscarcinoom te verklaren;
- c het zou een verklaring kunnen geven voor de verschillen in longcarcinoommortaliteit tussen diverse landen, die niet overeenstemmen met de verschillen in sigarettenverbruik.

### 2. *Enkele praktische consequenties van het verband tussen longcarcinoom en CARA*

- a Voor het tijdig opsporen van gevallen van longcarcinoom is het zeer gewenst juist mannelijke CARA-patiënten boven de 40 jaar minstens éénmaal per jaar röntgenologisch te controleren.
- b Voor een juiste behandeling van het bronchuscarcinoom zal men bij elke patiënt de ernst van de CARA-factor moeten nagaan. Bij zeer ernstige longfunctiestoornissen t.g.v. CARA zal operatie geheel onmogelijk zijn. Bij iets minder ernstige, maar toch duidelijke stoornissen t.g.v. de CARA zal men deze bijkomende CARA-verschijnselen pre- en postoperatief zo goed mogelijk moeten behandelen, om de operatiekansen zo gunstig

mogelijk te maken. Dit houdt o.a. in: ademgymnastiek, antibiotica, spasmolytica en eventueel een korte kuur met bijnierschorshormonen. Ook de mate, waarin de patiënt postoperatief nog weer gerevalideerd kan worden, hangt o.a. van de ernst van de CARA-factor af, en een adequate behandeling is hierbij van groot belang.

- c Bij de beoordeling van voor bronchuscarcinoom verdachte gevallen geeft het vinden van CARA een zekere steun.
- d Voor de profylaxe van het longcarcinoom is het van belang CARA-patiënten vanaf de jeugd adequaat te behandelen. Symptomen als hoesten en opgeven moeten zoveel mogelijk bestreden of voorkomen worden. Exogene prikkels als roken, en werken of wonen in een stoffige omgeving moeten juist bij hen vermeden worden. Het is wel niet zeker, dat het verband via manifestaties van CARA als chronisch hoesten en opgeven loopt, maar dit lijkt niet onaannemelijk.

## SAMENVATTING

In hoofdstuk I werd het doel van het onderzoek beschreven, nl. op exacte wijze te toetsen, of de ervaring van ons zelf en anderen juist is, dat zoveel patiënten met bronchuscarcinoom al gedurende vele jaren geregeld gehoest hebben, niet zelden vanaf hun jeugd. Ook tonen deze patiënten vaak andere verschijnselen van CARA (chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen), nl. kortademigheid en sputum opgeven.

Met name werd bij onze eigen patiënten deze relatie tussen bronchuscarcinoom en CARA vastgesteld door ROUING (1960). „Chronisch hoesten” vond hij bij zijn groep bronchuscarcinoompatiënten 3 maal zo vaak als bij een controlegroep. Deze controlegroep bestond echter uit ziekenhuispatiënten en was dus niet aselekt. Bovendien verschilden de rookgewoonten tussen de bronchuscarcinoomgroep en de controlegroep sterk.

Een nader onderzoek naar de frequentie van CARA bij bronchuscarcinoompatiënten leek dan ook gewenst. Dit onderzoek moest zodanig worden opgezet, dat de onderlinge relaties tussen bronchuscarcinoom, CARA en roken (vooral het sigarettenroken) konden worden nagegaan. Speciaal was het hierbij van belang te onderzoeken, of CARA een zelfstandige, niet van het roken afhankelijke, rol speelt in de etiologie van het bronchuscarcinoom. Bovendien koesterden we de hoop, dat een nadere analyse van dit vraagstuk onze inzichten in de problematiek van het longcarcinoom (speciaal de toeneming van het aantal gevallen en de man/vrouw ratio) zou kunnen verdiepen.

In hoofdstuk II gaven wij een kort overzicht over hetgeen in de literatuur over de etiologie van het bronchuscarcinoom geschreven is.

We bespraken de sterke toeneming van het aantal gevallen van longcarcinoom in deze eeuw. Er is een controverse geweest over de vraag, of deze toeneming alleen relatief is, nl. het gevolg van de betere diagnostische mogelijkheden en het ouder worden van de bevolking in de huidige tijd. Verreweg de meeste onderzoekers nemen nu wel aan, dat er inderdaad nog een toeneming is buiten deze factoren om.

Melding werd gemaakt van het feit, dat het grootste aantal gevallen van longcarcinoom volgens de meeste schrijvers tussen het 50e en het 65e levensjaar voorkomt, en van het grote verschil in frequentie tussen de



seksen, dat voor het plaveiselcelcarcinoom veel groter is dan voor het adenocarcinoom (KREYBERG 1962).

Daarna werden de factoren genoemd, die mogelijk een rol zouden spelen bij het ontstaan van het longcarcinoom, nl.:

#### 1. *Het roken*

- a Statistisch-epidemiologische onderzoeken geven vrijwel zonder uitzondering een positieve associatie tussen roken en longcarcinoom te zien. Dit betreft zowel de retrospectieve als de prospectieve studies. Een aantal onderzoeken werd beschreven (o.a. van DOLL en HILL 1952, 1954, 1956 en van HAMMOND en HORN 1954, 1958).
- b Een aantal pathologisch-anatomische onderzoeken wijst op een epitheelbeschadiging van het bronchusslijmvlies bij rokers, die bij niet-rokers niet of veel minder vaak gevonden wordt (o.a. AUERBACH c.s. 1961, 1962). Deze epitheelbeschadiging zou mogelijk een rol kunnen spelen bij het ontstaan van longcarcinoom.
- c Bij experimenteel onderzoek met proefdieren lukte het met „teer” uit sigarettenrook bepaalde vormen van carcinoom te verwekken. Het is echter niet gelukt door het laten inademen van tabaksrook bij proefdieren longcarcinomen te verwekken, die te vergelijken zijn met het longcarcinoom bij de mens.
- d Bij het chemisch onderzoek van tabaksrookcondensaten zijn hierin hogere aromatische polycyclische koolwaterstofverbindingen gevonden, o.a. 3-4 benzopyreen (WYNDER c.s. 1959, 1961, 1963). De hoeveelheid van dit carcinogeen op zichzelf is echter onvoldoende om de carcinogene werking van de tabaksrook in zijn geheel te verklaren.

Een aantal officiële uitspraken, waarin een causaal verband tussen het roken en longcarcinoom bewezen wordt geacht, werd aangehaald.

Tot slot van het literatuuroverzicht over het verband tussen roken en longcarcinoom, dat de meeste onderzoekers bewezen achten, werden enkele argumenten genoemd, die aangevoerd zijn tegen een dergelijk verband. BERKSON (1959) is van oordeel, dat de statistiek te veel „bewijst”, omdat roken niet alleen met een verhoogde longcarcinoommortaliteit gepaard gaat, maar met een verhoogde mortaliteit aan vele ziekten, en ook met een verhoogde totale mortaliteit. Hij merkt op, dat het niet houdbaar is, dat roken vrijwel elke ziekte „veroorzaakt”.

Ook LITTLE (1961) wees hierop. PASSEY (1962) voerde aan, dat, als long-

carcinoom een direct gevolg was van de carcinogene werking van tabaks-rook, zwaardere rokers op jongere leeftijd aan longcarcinoom zouden moeten sterven dan lichtere rokers. In zijn onderzoek waren echter oudere longcarcinoompatiënten even sterke sigarettenrokers als jongere.

Ook wees een aantal onderzoekers op constitutionele, c.q. genetische verschillen tussen rokers van sigaren, pijp, sigaretten, en niet-rokers, en ze opperden de mogelijkheid, dat het verband roken-longcarcinoom via deze genetische en constitutionele verschillen loopt.

## *2. Het beroep*

Bij een aantal beroepen werd het frequent voorkomen van bronchuscarcinoom vermeld (HUEPER 1951, 1956). De voornaamste zijn die werkkringen, waarbij men in aanraking komt met radiumemanatie, asbest en chroomverbindingen. Een aantal andere stoffen werd genoemd, waarvan het verband met longcarcinoom minder zeker vaststaat.

## *3. Tuberculose*

Een aantal schrijvers (o.a. SCHWARTZ 1960, CAMPBELL 1962) wees op het samengaan van tuberculose en longcarcinoom. Of hier een rechtstreeks etiologisch verband bestaat, is niet zeker.

## *4. Littekens*

In littekenweefsel van verschillende origine werd een aantal gevallen van longcarcinoom gevonden (FRIEDRICH 1939, RÖSSLE 1943, LÜDERS en THEMEL 1954). Een etiologisch verband tussen het litteken en het carcinoom lijkt niet onwaarschijnlijk in dergelijke gevallen.

## *5. Influenza*

Deze ziekte geeft in ernstig verlopende gevallen nogal eens plaveiselcel-metaplasie. Dit zou kunnen predisponeren tot het krijgen van longcarcinoom (DEELMAN 1952). Het verband is echter niet bewezen.

## *6. Luchtverontreiniging*

Een aantal onderzoekers (o.a. STOCKS en CAMPBELL 1955, STOCKS en BAY 1960) vond een verband tussen de mate van luchtverontreiniging en het aantal gevallen van longcarcinoom. EASTCOTT (1956) en DEAN (1961)

menen, dat verschillen in longcarcinoommortaliteit tussen Nieuw-Zeelanders en Zuid-Afrikanen enerzijds en Britse immigranten in deze landen anderzijds, het gevolg zijn van de sterkere „air pollution” in Engeland. PASSEY meent, dat ook het klimaat hierbij een rol speelt.

Niet iedereen vond echter een duidelijke „stadsfactor”. DUNGAL (1961) en WYNDER, FERRARI en FORTI (1961) vonden respectievelijk in IJsland en in Venetië een stijging van het aantal gevallen van longcarcinoom samen met een gestegen sigarettenverbruik, terwijl beide gebieden juist een minimale luchtverontreiniging hebben in recente jaren in vergelijking met andere streken.

Opgemerkt dient te worden, dat er vrijwel altijd sprake is van industriële „air pollution”. Factoren als niet industrieel verontreinigde mist, temperatuurwisselingen en schimmelsporen komen vrijwel niet aan de orde.

#### 7. „Chronische bronchitis” (CARA)

Diverse schrijvers werden genoemd, die een verband tussen chronisch hoesten en/of chronische bronchitis en longcarcinoom vonden, o.a. STAEHELIN (1925), DOLL en HILL (1952), SWIERENGA (1954), CASE en LEA (1955), FINKE (1956, 1957, 1958), GYURECH-VÁGÓ en SCHERRER (1958), REID en FAIRBAIRN (1958), DENOIX c.s. (1958), ROUING (1960), SADOUL (1960), PASSEY (1962), ROSSIER (1962).

GYURECH-VÁGÓ en SCHERRER en ook ROUING wezen bovendien op het bestaan van een ten dele reversibele bronchusobstructie bij deze bronchitispatiënten en spreken van een astmatische bronchitis.

ROSSIER (1962) vond bij het longfunctieonderzoek een „obstructief emfyseem” in meer dan 2/3 van zijn bronchuscarcinoomgevallen.

Over de frequentie van het samengaan van pre-existente bronchiëctasie en longcarcinoom zijn de meningen verdeeld; SCHUBERT c.s. (1962) vonden in een obductiemateriaal bij bronchiëctasiepatiënten 100% meer carcinoomgevallen dan het te verwachten aantal. Anderen menen, dat deze beide aandoeningen slechts zelden samengaan (TUTTLE en WOMACK 1934, GRAHAM c.s. 1935) en onlangs vestigden BALGAIRIES c.s. (1964) naar aanleiding van een door hen geobserveerd geval nog eens de aandacht op de zeldzaamheid van dit samengaan.

#### 8. *Hereditieit en constitutie*

Meerdere onderzoekers (o.a. MURPHY en STURM 1925, BITTNER 1938, SHIMKIN 1940, CAMPBELL 1943) wezen op het bestaan van een erfelijke,

c.q. constitutionele factor bij de longtumoren, die bij de muis voorkomen. Bepaalde stammen lijden frequent aan deze longtumoren, andere veel minder en men kan dergelijke stammen kweken. Maar, zoals al werd opgemerkt, dit zijn heel andere tumoren dan die bij de mens voorkomen.

Over het familiair voorkomen van longcarcinoom bij de mens deden TOKUHATA en LILIENFELD (1963) een uitvoerig onderzoek. Zij vonden meer longcarcinomen bij verwanten van 270 longcarcinoompatiënten (36) dan bij verwanten van een gelijk aantal controlepersonen (10). Deze familiale factor vonden zij naast een rookfactor. Beide factoren bleken samen een sterkere invloed te hebben dan zuiver additief. Ook vonden zij een hogere mortaliteit aan niet-maligne aandoeningen van de tractus respiratorius onder de verwanten van longcarcinoompatiënten dan onder de verwanten van de controlepersonen. Zij concludeerden, dat er een „gastheergevoeligheid” bestaat voor een reeks van aandoeningen van de tractus respiratorius.

Daar het de bedoeling was de relatie tussen longcarcinoom en een gastheerfactor (chronische bronchitis, CARA) na te gaan werden in hoofdstuk III de gebruikte definities en begrippen en de toegepaste onderzoeksmethoden op het gebied van de CARA en het bronchuscarcinoom nader uiteengezet en werd de opzet van het eigen onderzoek besproken.

Een patiënt werd beschouwd lijdende te zijn aan CARA als hij één of meer van de volgende verschijnselen vertoonde:

- a aanvalsgewijs optredende of voortdurend aanwezige kortademigheid van wisselende intensiteit;
- b gedurende minstens twee achtereenvolgende jaren op de meeste dagen van tenminste drie maanden per jaar hoesten en/of opgeven van sputum.

Bij de bronchuscarcinoompatiënten moesten deze verschijnselen al minstens 10 jaar vóór het ontdekken van het carcinoom bestaan, om de mogelijkheid dat de verschijnselen rechtstreeks het gevolg van het carcinoom zijn uit te sluiten. De onder a) en b) genoemde verschijnselen mochten ook niet uitsluitend het gevolg zijn van andere meer omschreven ziekten van het respiratoire apparaat.

CARA beschouwen wij als een zelfstandige ziekteëenheid (ORIE 1961). De aandoening uit zich o.i. door een tendens tot het optreden van allergie in de klassieke zin, zoals bijv. bij hooikoorts, en de tendens tot het optreden van hyperreactiviteit, d.w.z. een bijzonder sterke reactie op aspecifieke exogene prikkels van verschillend karakter, zoals deze bijv. bij expositie

aan histamine wordt waargenomen (CURRY 1946, TIFFENEAU 1957, DE VRIES c.s. 1962).

Als gevolg hiervan treedt het klinische verschijnsel van de reversibele bronchusobstructie op, die in zijn meest klassieke vorm bij het asthma bronchiale wordt gevonden, maar ook bij andere vormen van CARA wordt aangetroffen.

Verder vinden we bij het fysisch onderzoek van de longen bij de CARA-patiënten vaak diffuus piepende en brommende ronchi en een verlengd expirium.

Deze ziekte-eenheid CARA omvat klinische beelden als asthma bronchiale, chronische (astmatische, eosinofiele) bronchitis, diffuse bronchiëctasieën en emfyseem en is constitutioneel van karakter, d.w.z. we vinden dezelfde groep van ziekten en verwante aandoeningen, zoals constitutioneel eczeem en hooikoorts, terug in de persoonlijke en in de familieanamnese.

Daarnaast kunnen we de volgende, met behulp van het laboratorium verkregen gegevens vinden:

sputumeosinofilie (ISRAËLS 1952, VOORHORST 1958, COLE c.s. 1959, MILLER 1963), verhoogde reactie van het bronchiale systeem op histamine en acetylcholine (TIFFENEAU 1957, DE VRIES c.s. 1962),

verhoogde reactie van het bronchiale systeem op bronchusverwijdende middelen (HERXHEIMER 1949, ROSSIER 1949, HERSCHFUS c.s. 1951, BOOY-NOORD c.s. 1957),

eosinofilie van het perifere bloed (ISRAËLS 1952, VEENING 1958),

verhoogde reactie op intrabronchiale applicatie van allergenen (TEN CATE 1954),

positieve huidallergie (TEN CATE 1954).

Vaak zijn behalve de anamnestiche gegevens één of meer van deze objectieve gegevens benut, omdat o.i. dit ziektebeeld meer dan alleen chronische hoest omvat. Om dit meer uitgebreide CARA-begrip nader toe te lichten vermelden wij nog de volgende bijzonderheden.

De verschillen in het klinische beeld van de CARA worden o.a. bepaald door:

- 1 individuele verschillen in de ernst van de allergie en de hyperreactiviteit, en in de kwantiteit van de aanwezige allergenen en specifieke prikkels bijv.  $\text{SO}_2$ , mist, kou (DE VRIES c.s. 1962);
- 2 verschillen t.o.v. allergie en hyperreactiviteit tussen de geslachten (ORIE 1961);
- 3 wijzigingen, die zich in de loop van het leven voordoen in de ernst van de allergie en de hyperreactiviteit (ORIE 1961).

Bovendien werd gewezen op het dag en nacht (24 uren) ritme (DE VRIES c.s. 1962) en op niet onbelangrijke verschillen in het klinische beeld, veroorzaakt door secundaire verschijnselen als bacteriële ontsteking, bronchiëctasie en fibrose van de long.

In dit onderzoek rekenden we tot het bronchuscarcinoom alle maligne epitheliale tumoren van de long. We verwezen voor de indeling van deze tumoren naar het advies van de W.H.O. en dat van KREYBERG (1962).

Hierbij wezen we op de mogelijkheid van verschillen in etiologie tussen de groep van de plaveiselcelcarcinomen en kleincellige anaplastische tumoren (groep I volgens KREYBERG) enerzijds en de groep van de adenocarcinomen en alveolaircelcarcinomen (groep II volgens KREYBERG) anderzijds.

Vervolgens bespraken we de opzet van het eigen onderzoek.

We hebben alle bronchuscarcinoompatiënten, die in een bepaalde periode (juli 1960—juli 1962) onze kliniek of polikliniek bezochten, in het onderzoek opgenomen. Alle histologische typen werden geaccepteerd, en daarnaast alle cytologisch zeer verdachte gevallen van bronchuscarcinoom. Ook een enkel klinisch zeer apert geval met vena cava superior syndroom en/of nervus recurrens-paralyse besloten we tot het onderzoek toe te laten.

We kozen als controlepersonen, aselekt met behulp van het bevolkingsregister, de dichtstbijwonende leeftijd-(3-jaars groepen) en seksegenoot van elke patiënt. Daarmee hadden we nog geen rekening gehouden met de rookgewoonten. Daarom besloten we nog een tweede controlegroep te nemen, bestaande uit de dichtstbijwonende leeftijd- en seksegenoot van elke patiënt, die tevens in dezelfde rookcategorie voor sigaretten viel.

We kozen de volgende rookcategorieën:

0—10 sigaretten dd.	} gemiddeld in de laatste 10 jaar gerookt
10—20 sigaretten dd.	
≥20 sigaretten dd.	

Voor het schema van het onderzoek zie pag. 67.

Bij alle bronchuscarcinoompatiënten en alle controlepersonen besloten we de volgende CARA-criteria na te gaan:

- 1 Persoonlijke anamnese voor astma, chronische (astmatische, eosinofiele) bronchitis, chronisch hoesten, hooikoorts en dauwworm (DE VRIES 1958, KREUKNIET 1959, ZUIDERWEG 1962). Deze persoonlijke anamnese hebben we nog weer onderscheiden in een jeugdanamnese (tot ongeveer 12-jarige leeftijd) en een anamnese op oudere leeftijd. Dit deden we, omdat de jeugdanamnese onafhankelijk van het roken is, en dus een zuiver constitu-

- tioneel kenmerk. Onze anamnese is niet geheel identiek met die van de „Medical Research Council”, maar toont hiermee grote overeenkomst.
- 2 Familieanamnese voor dezelfde aandoeningen, beperkt tot ouders, broers, zusters en kinderen van de onderzochte personen (SCHWARZ 1952, DE VRIES 1958, KREUKNIET 1959).
  - 3 Fysisch onderzoek van de longen, waarbij we speciaal letten op diffuus voorkomende piepende ronchi (bij het carcinoom aan de heterolaterale zijde).
  - 4 Bloed- en sputumeosinofilie. Tot de bloedeosinofilie rekenden we waarden boven  $250/\text{mm}^3$  (VEENING 1958). Sputumeosinofilie werd geacht aanwezig te zijn, als in het preparaat van het slijmige sputum 1—5 groepjes eosinofiele leucocyten tussen de overige polynucleaire leucocyten werden gevonden of meer (in het begin van het onderzoek 50% of meer eosinofiele leucocyten).
  - 5 Reactie van een bronchusverwijdend middel op V.C. en/of 1 sec. cap. We kozen hiervoor het thiazinamium (multergan) en rekenden een effect van 10% of meer op V.C. en/of 1 sec. cap. als een positief resultaat (BOOY-NOORD c.s. 1957).
  - 6 Reactie van een bronchusvernauwend middel op V.C. en/of 1 sec. cap. We namen hiervoor het histamine (TIFFENEAU 1957) en de reactie bij inhalatie van dit middel, in stijgende concentratie toegediend, werd nagegaan. Dit is dus een semi-kwantitatieve bepaling, waarbij een drempelwaarde van  $\leq 32 \text{ mg/ml}$  als een positieve bevinding werd gerekend.
  - 7 Huid-allergietests met een kleine groep inhalatie-allergenen (TEN CATE 1954). Bij een positieve reactie moest de kwaddelgrootte minstens verdubbeld zijn.

In hoofdstuk IV werden de resultaten van het onderzoek bij de bronchuscarcinoompatiënten en de op sigaretten roken niet en wel „gematchte” controlepersonen vermeld.

De longcarcinoomgroep (groep A) bestond uit 150 patiënten, de op sigaretten roken niet „gematchte” controlegroep (groep B) eveneens uit 150 personen, en de op sigaretten roken „gematchte” controlegroep (groep C) uit 100 personen (behorend bij de eerste 100 bronchuscarcinoompatiënten).

Er waren 6 vrouwelijke longcarcinoompatiënten.

Vervolgens bespraken we de leeftijdsopbouw, die dus in onze 3 groepen gelijk was. De meeste personen waren tussen de 50 en 65 jaar.

De meeste carcinoompatiënten waren afkomstig uit de provincie Gronin-

gen, grotendeels van het platteland. Uit de stad Groningen kwamen 33 patiënten. De controlegroepen hadden uiteraard hetzelfde woonmilieu.

De verdeling van de verschillende beroepsklassen over de bronchuscarcinoomgroep en de beide controlegroepen bleek fraai overeen te stemmen.

In vergelijking met de beroepsindeling over Nederland bleken de hogere inkomens en de hogere sociale klassen bij alle drie onze groepen slecht vertegenwoordigd te zijn. Zoals hier in het noorden des lands te verwachten was, bleken er relatief veel arbeiders uit agrarische bedrijven in onze drie groepen voor te komen. Bij het bestuderen van de rookgewoonten bleek, dat door de mannelijke bronchuscarcinoompatiënten significant meer sigaretten werden gerookt dan door de op sigaretten roken niet „gematchte” mannelijke controlopersonen ( $0,01 > p > 0,005$ ). Dit stemt dus overeen met wat algemeen in de literatuur beschreven wordt.

TABEL 48. Indeling in de 3 rookcategorieën

	mannelijke bronchus- carcinoompatiënten  n = 144	op sigaretten roken niet „gematchte” mannelijke controlopersonen n = 144
0—10 sigaretten dd.	53	80
10—20 sigaretten dd.	55	42
≥ 20 sigaretten dd.	36	22

De leeftijd, waarop de carcinoompatiënten gemiddeld waren begonnen te roken, was 15,8 jaar, bij de op sigaretten roken niet „gematchte” controlopersonen 16,2 jaar. Bij beide groepen waren de jongere mensen sterkere sigarettenrokers dan de oudere.

Het aantal gerookte sigaren verschilde in de carcinoomgroep en de beide controlegroepen niet veel, maar de carcinoompatiënten waren sterkere pijpokers dan de beide controlegroepen.

Niet-rokers in de strikte zin van het woord, dus mensen die nooit in hun leven geregeld hetzij sigaretten, hetzij sigaren of pijp gerookt hadden, waren er onder de mannelijke carcinoompatiënten niet, wel onder de vrouwelijke (4 van de 6). Onder de op sigarettenroken niet „gematchte” mannelijke controlopersonen waren er 9 op de 144 (6%). GADOUREK (1963) vermeldt bij mannen boven 16 jaar 10,6% niet-rokers in een steekproef over heel Nederland.

De resultaten van het onderzoek naar de 7 in hoofdstuk III genoemde CARA-kenmerken toonden aan, dat alle criteria veel vaker voorkwamen in



de bronchuscarcinoomgroep dan in de beide controlegroepen, en dit was het geval in alle 3 de rookcategorïën.

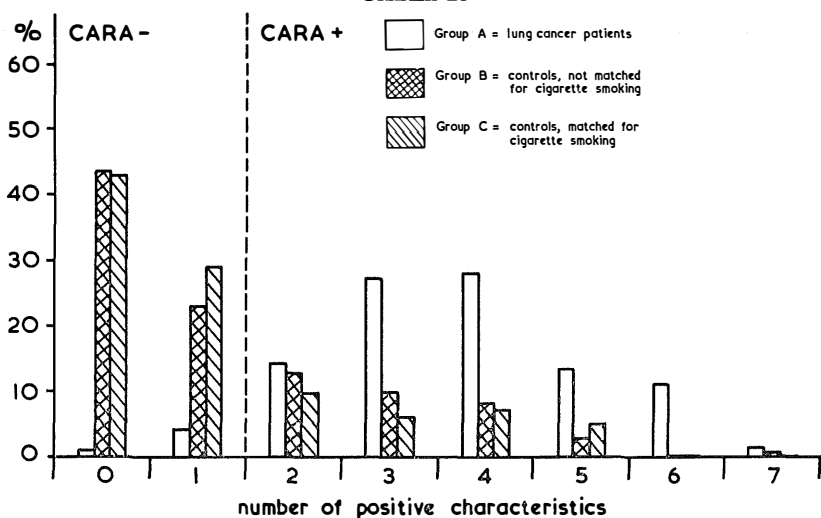
Alleen de intracutane allergietests vormen hierop een uitzondering; deze tests vielen zowel bij de carcinoompatiënten als bij de controlepersonen in de overgrote meerderheid der gevallen negatief uit, zoals bij deze oudere mensen ook te verwachten was.

Tabel 49 geeft een overzicht van de resultaten van het CARA-onderzoek.

TABEL 49. Frequentie van de positieve CARA-kenmerken

	bronchuscarci- noompatiënten		op sigaretten roken niet „ge- matchte” controle- personen		op sigaretten roken „gematchte” controlepersonen	
	n = 150	%	n = 150	%	n = 100	%
CARA in de jeugd	47	30,7	13	8,7	7	7
CARA op latere leeftijd	133	88,7	49	32,7	21	21
CARA in de familie	116	77,3	52	34,7	32	32
diffuus piepende ronchi	89	59,3	13	8,7	9	9
sputumeosinofilie	59	39,3	15	10,0	10	10
positief effect van een bron- chusverwijdend middel (thiazinamium)	57	38,0	28	18,7	18	18
histaminerempel ≤ 32 mg/ml	80	53,3	23	15,3	19	19
positieve huidallergie	20	13,3	12	8,0	9	9

GRAFIEK 23



Percentage personen met een toenemend aantal pos. CARA-kenmerken

De zuiver „constitutionele” kenmerken als een positieve jeugd- en familie-anamnese voor CARA kwamen dus ook aanzienlijk frequenter voor in de carcinoomgroep dan in de controlegroepen. Hierop kunnen noch het roken, noch het carcinoom van invloed zijn geweest.

Het aantal positieve CARA-kenmerken per persoon (maximaal 7) bij de carcinoomgroep en de beide controlegroepen wordt weergegeven in de grafiek 23.

Twee of meer positieve kenmerken werden dus bij de bronchuscarcinoomgroep in 96% van de gevallen gevonden, bij de beide controlegroepen slechts in resp. 34% en 28% van de gevallen. Het verschil is statistisch sterk significant ( $p < 0,001$ ).

Familiair voorkomen van het bronchuscarcinoom werd 7 maal bij de bronchuscarcinoompatiënten vastgesteld, terwijl dit in geen enkel geval door de controlepersonen werd vermeld.

Bij de indeling van de longcarcinomen naar het histologische type bleken van de 151 tumoren (één patiënt had 2 maal een carcinoom van verschillend type) 101 tot de planocellulaire longcarcinomen te behoren; tot de groep I tumoren volgens KREYBERG (carcinoma planocellulare plus „oatcell” carcinoom) behoorden 116 tumoren (76,8%).

Tot de groep II tumoren volgens KREYBERG (adenocarcinoom plus alveolaircelcarcinoom) behoorden slechts 7 tumoren (4,6%). We moeten dus de conclusies, die uit dit onderzoek te trekken zijn, beperken tot de groep I tumoren, waartoe de overgrote meerderheid van onze gevallen behoort.

In hoofdstuk V werden de resultaten vermeld van het onderzoek naar symptomen op het bronchogram, die we met CARA in verband kunnen brengen.

Er stonden ons uiteraard alleen van de carcinoompatiënten, en niet van de controlepersonen, bronchogrammen ter beschikking.

We vonden op 108 bronchogrammen:

TABEL 50. Frequentie van de CARA-kenmerken op het bronchogram

„branches cassées”	24%
bronchiëctasie	15%
„bronchitis deformans”	10%
„spastische” bronchi	30%
„franje”	47%
„bloemetjes”	15%
„pools”	6%
geen kenmerken of onvoldoende technische kwaliteit	25%

Al deze verschijnselen werden buiten het gebied, waar de tumor gelocaliseerd was, gevonden.

Twee of meer CARA-kenmerken op het bronchogram vonden we bij 46,3% van de gevallen, een geheel negatief bronchogram voor CARA bij voldoende technische kwaliteit slechts in 17,6% van de gevallen.

Bij 59 dubbelzijdig verrichte bronchografieën vonden wij 43 maal (73%) minstens één positief kenmerk voor CARA aan de *heterolaterale* zijde van de tumor en 26 maal (44%) minstens twee positieve CARA-kenmerken aan de *heterolaterale* zijde van de tumor.

Vergelijken wij deze getallen met enkele gegevens uit de literatuur, dan blijken wij bijna even frequent CARA-symptomen op het bronchogram te vinden bij onze longcarcinoompatiënten (75%) als ISRAËLS (1952) vond bij een groep astmapatiënten (79%) en veel frequenter dan KREUKNIET (1959) bij tuberculosepatiënten (23,1%). Op niet-bronchografische gronden vond KREUKNIET bij 24,8% van de tuberculosepatiënten CARA.

BERG (1962) verdeelde een deel van haar tuberculosepatiënten in een CARA-groep en een niet-CARA-groep, en vond bij de CARA-groep in 75% van de gevallen aanwijzingen voor CARA op het bronchogram. KREUKNIET vond bij zijn astma (CARA)-groep onder de tuberculosepatiënten in 89,6% van de gevallen aanwijzingen voor CARA op het bronchogram en in een vrijwel te verwaarlozen percentage bij zijn niet-astma (CARA)-groep.

Als wij de diverse CARA-kenmerken op het bronchogram afzonderlijk, en het aantal positieve CARA-kenmerken per bronchogram in de 3 rookcategorieën onderling vergeleken, dan zagen wij geen verschillen van betekenis; CARA-kenmerken op het bronchogram werden in de lichtste en in de zwaarste rookcategorie vrijwel even vaak gevonden.

De bestudering van de CARA-kenmerken op het bronchogram verandert niets aan onze conclusie op pag. 158, dat 96% van de bronchuscarcinoompatiënten aan CARA lijdt, maar belicht het probleem nog eens van een andere, onafhankelijke zijde.

In hoofdstuk VI vond een discussie plaats over de resultaten van het onderzoek en werden onze conclusies vermeld.

In de eerste plaats stelden we vast, *dat de sterk positieve correlatie CARA-bronchuscarcinoom een feit is.*

CARA en alle „CARA-kenmerken” (zie tabel 49), op de huidallergie na, werden zeer veel frequenter bij de bronchuscarcinoomgroep dan bij de beide controlegroepen gevonden. Twee positieve CARA-kenmerken of meer vonden we zelfs bij 144 van de 150 bronchuscarcinoompatiënten en slechts

bij 49 van de 150 op sigarettenroken niet „gematchte”, en bij 26 van de 100 wel op sigarettenroken „gematchte” controlepersonen. Opgemerkt moet worden, dat de overgrote meerderheid van onze bronchuscarcinomen tot de groep der planocellulaire carcinomen of groep I tumoren volgens KREYBERG behoorde (76,8%). Dit is echter de vorm van bronchuscarcinoom die verreweg het meest voorkomt en die in deze eeuw zo sterk in frequentie is toegenomen (KREYBERG 1962). Slechts 6 van onze patiënten waren vrouwen. *Voor het ontstaan van planocellulair bronchuscarcinoom bij mannen lijkt CARA dus een vrijwel obligate voorwaarde te zijn.* De bronchuscarcinoompatiënten zijn afkomstig uit een ziekenhuismateriaal, zodat deze groep niet aselekt is. Vermoedelijk wordt een deel van de voor longcarcinoom verdachte gevallen niet voor nader onderzoek doorgestuurd, bijv. omdat de patiënten te oud of manifest inoperabel zijn. De leeftijdsverdeling en de verdeling naar histologische types kan hierdoor beïnvloed zijn. De conclusie over het verband planocellulair bronchuscarcinoom-CARA lijkt hierdoor niet te worden aangetast.

In de tweede plaats concludeerden we, *dat de relatie CARA-bronchuscarcinoom niet via het roken loopt, maar dat CARA een zelfstandige factor is.*

De hereditaire c.q. constitutionele basis van de CARA blijkt zeer duidelijk uit het grote verschil in frequentie van een positieve jeugd- en/of familie-anamnese voor CARA tussen de bronchuscarcinoomgroep en de beide controlegroepen (zie tabellen 8, 12 en 49). Op deze factoren kan het roken geen invloed gehad hebben.

Stellen we de voorwaarde voor een constitutionele basis van de CARA nog anders, door 2 van de volgende, speciaal met de „constitutie” samenhangende kenmerken nl. jeugdanamnese, familieanamnese, sputumeosinofilie, huidallergie, positief te eisen, ook dan bleek, dat er een zeer sterk significant verschil was tussen de carcinoomgroep en de op sigarettenroken „gematchte” controlegroep ( $p < 0,001$ ). Binnen deze beide groepen was er geen significant verschil tussen de 3 rookcategorieën.

Ook de bevindingen dat CARA-kenmerken op het bronchogram even vaak bij de lichte sigarettenrokers als bij de zware sigarettenrokers onder de bronchuscarcinoompatiënten werden gevonden, pleit voor CARA als zelfstandige factor.

Onze conclusies stemmen overeen met de bevindingen van TOKUHATA en LILIENFELD (1963) over een familiale factor en een „gastheergevoeligheid” met genetische basis voor respiratoire aandoeningen in het algemeen bij het longcarcinoom.

Het mechanisme van de carcinoomvorming bij CARA-lijdens en de rol van

het roken en andere exogene factoren blijven onbekend.

Het is mogelijk, dat personen met een constitutionele predispositie voor CARA, als ze veel roken, meer verschijnselen als hoesten en sputum opgeven gaan vertonen via de bij hen bestaande bronchiale hyperreactiviteit. Hetzelfde zou kunnen gelden voor industriële „air pollution” en klimaatfactoren als kou, mist, aanwezigheid van fungi. Het is echter niet zeker, dat het carcinoom het gevolg is van chronische hoest en/of excessieve slijmproductie.

We wezen er voorts op dat de toeneming van het aantal gevallen van bronchuscarcinoom in deze eeuw goed verklaarbaar is, als men CARA als basis van het carcinoom beschouwt.

Immers juist onder CARA-patiënten vond vroeger een sterke eliminatie op jeugdige leeftijd plaats. Juist deze kinderen zijn gepredisponeerd voor bronchopneumoniën en stierven hieraan vroeger veelvuldig. We wezen in dit verband op cijfers over de mortaliteit aan deze aandoeningen in de loop der jaren (VAN GELDEREN, 1955, zie grafiek 27). Deze mortaliteit was al sterk gedaald, voordat de chemotherapeutica en antibiotica hun intrede deden. Vroeger zullen dus minder CARA-lijdende de carcinoomleeftijd hebben bereikt. De mening van vele auteurs (o.a. KORTEWEG, 1958) dat een constitutionele factor nooit de toeneming van het aantal gevallen van longcarcinoom kan verklaren, gaat o.i. dus niet op, integendeel, deze „CARA-constitutie” verklaart de toeneming zeer goed.

Ook de *seks-ratio* bij het bronchuscarcinoom is te begrijpen uit de relatie met CARA. Immers CARA komt zowel bij kinderen (SELANDER, 1960; ZUIDERWEG, 1962; KNOL, Bronchitis symposium 1964, ter perse) als bij personen van middelbare leeftijd en ouder (ORIE, 1961) veelvuldiger voor bij het mannelijk dan bij het vrouwelijk geslacht.

Het verschil in longcarcinoommortaliteit in diverse landen, dat niet altijd met het verschil in sigarettenverbruik correleert, zal mogelijk kunnen samenhangen met een verschil in voorkomen van en mortaliteit aan CARA in deze landen. Dit is door ons echter niet nader geanalyseerd.

Ten slotte bespraken wij enkele *praktische consequenties* van de gevonden sterk positieve correlatie van bronchuscarcinoom met CARA:

- 1 Voor het tijdig opsporen van gevallen van bronchuscarcinoom dienen juist mannelijke CARA-patiënten boven 40 jaar minstens éénmaal per jaar röntgenologisch gecontroleerd te worden.
- 2 Voor een juiste behandeling van het bronchuscarcinoom dient bij elke patiënt de ernst van de CARA-factor te worden nagegaan door middel van longfunctie-onderzoek. Bij zeer ernstige stoornissen in de longfunctie

zal operatie geheel onmogelijk zijn; bij minder ernstige stoornissen dienen pre- en postoperatieve maatregelen genomen te worden, zoals het geven van ademgymnastiek, antibiotica, spasmolytica en eventueel bijnierschors-hormonen. Ook de mate, waarin de patiënt postoperatief gerevalideerd kan worden, hangt o.a. af van de ernst van de CARA-factor, en adequate behandeling van de CARA is voor een goede revalidatie noodzakelijk.

- 3 Bij de beoordeling van voor bronchuscarcinoom verdachte gevallen geeft het vinden van CARA een zekere steun.
- 4 Hoewel het niet zeker is, dat het verband CARA-bronchuscarcinoom via chronisch hoesten en opgeven van sputum loopt, lijkt dit toch niet on-aannemelijk en is adequate behandeling van CARA-patiënten vanaf de jeugd, en voorzichtigheid met exogene prikkels juist bij hen aangewezen (rookgewoonten, keuze van beroep en woonmilieu).

## SUMMARY

The object of this investigation (chapter I) was to check the impression, obtained by us and several other authors, that many patients with lung cancer complain of a chronic cough, often for several years, sometimes even since childhood.

These patients also often show other symptoms of chronic non-specific lung diseases (C.N.S.L.D.), as shortness of breath and expectoration. ROUING (1960), in our clinic, showed that "chronic cough" was found 3 times as often in a lung cancer group as in a control group. This control group, however, was composed of hospital patients and therefore could not be considered as aselect. Moreover the smoking habits of the lung cancer patients and of the control group differed considerably. A further investigation into the prevalence of C.N.S.L.D. among lung cancer patients therefore seemed desirable. This investigation had to be planned in such a way that a possible relationship between lung cancer, C.N.S.L.D. and smoking might be established. It seemed especially worth while to investigate whether C.N.S.L.D., independent of smoking, was a factor in the pathogenesis of lung cancer. Analysis of this question might further furnish an explanation of the problems existing today in the pathogenesis of lung cancer with its ever increasing rate of occurrence and male preponderance.

In chapter II a short survey was given of the literature concerning the etiology of lung cancer. The great increase of lung cancer mortality in the 20th century was mentioned. A controversy exists whether this increase is real or only relative, i.e. the result of better diagnostic procedures or due to the fact that the life-span has increased in recent years. The majority of the investigators now agree that this increase is, at least partly, real.

Most cases of lung cancer occur between 50 and 65 years of age. There is a large difference in incidence between the sexes, which is more striking in the case of squamous cell carcinomas, than in the adenocarcinoma group (KREYBERG, 1962).

The possibly contributory factors in the etiology of lung cancer were mentioned:

## 1. *Smoking*

- a Statistical-epidemiological investigations show, almost without exception, a positive correlation between lung cancer and smoking, both in the retrospective and in the prospective studies. Several studies were discussed (a.o. DOLL AND HILL, 1952, 1954, 1956; HAMMOND AND HORN, 1954, 1958).
- b Some pathologic-anatomical investigations show alterations of the bronchial mucosa in smokers, which are not, or to a lesser degree, found in non-smokers (AUERBACH, 1961). These changes of the bronchial epithelium may play a part in the etiology of lung cancer.
- c In animal experiments, it has been possible to produce certain forms of cancer by means of „tar” of cigarette smoke. Experiments, in which inhalation of tobacco smoke is used to produce neoplasms comparable with lung cancer in man, have so far been unsuccessful.
- d A number of higher polycyclic aromatic hydrocarbons e.g. 3-4 benzo-pyrene was found in tobacco smoke (WYNDER c.s. 1959, 1961, 1963). The amount of these carcinogens is, however, insufficient to explain the total carcinogenic activity of tobacco smoke.

Official statements were mentioned in which a causal relationship between smoking and lung cancer is accepted; this opinion is shared by many investigators.

Finally some arguments against the relationship were put forward. BERKSON (1959) stated, that the statistics „prove” too much, because smoking is not only correlated with a higher lung cancer mortality, but also with a higher mortality for many other diseases, resulting in a higher total mortality; it seems highly improbable that smoking „causes” almost all these diseases. LITTLE (1961) emphasized this aspect. PASSEY (1962) argued that, if lung cancer was a direct result of the carcinogenic activity of tobacco smoke, heavy smokers should die from lung cancer at an earlier age than light smokers. In his investigation, however, there was no difference in smoking-habits between older and younger lung cancer patients.

Other investigators drew attention to constitutional (genetic) differences between smokers of cigars, pipe or cigarettes and non-smokers. They suggest the possibility that smoking and lung cancer are linked via genetic (constitutional) differences.



## 2. *Occupations*

The high incidence of lung cancer in a number of professions was mentioned (HUEPER, 1951, 1956). This is especially the case in workers exposed to radium emanation, asbestos and chromates.

## 3. *Tuberculosis*

Some authors (a.o. SCHWARTZ 1960, CAMPBELL 1962) stress an association between lung cancer and tuberculosis. A direct etiological relationship has not been proved.

## 4. *Scars*

Some cases of lung cancer were found in scar tissue of different origin (a.o. FRIEDRICH 1939, RÖSSLE 1943, LÜDERS AND THEMEL 1954). An etiological relationship between scar and carcinoma cannot be excluded in these cases.

## 5. *Influenza*

Severe cases of influenza sometimes cause epidermoid metaplasia, which may predispose to lung cancer (DEELMAN 1952), which, however, has not yet been proved.

## 6. *Air pollution*

Some investigators (a.o. STOCKS and CAMPBELL 1955, STOCKS and BAY 1960) found a relationship between air pollution and lung cancer. EASTCOTT (1956) and DEAN (1961) think that differences in lung cancer mortality between people of New Zealand and South Africa on the one hand, and British immigrants to these countries on the other, could be due to a more severe degree of air pollution in England. According to PASSEY (1962), climate is important too. Not all investigators, however, could demonstrate a relationship between air pollution and lung cancer. DUNGAL (1961) and WYNDER, FERRARI and FORTI (1961) observed an increasing number of lung cancer cases in Iceland and in Venice (in combination with an increasing cigarette consumption), although air pollution in both areas, in recent years, has been minimal.

By air pollution, nearly always *industrial* air pollution is meant. Factors as fog, cold or fungi seldom come up for discussion.

## 7. *Chronic bronchitis (C.N.S.L.D.).*

Several authors found a relationship between chronic cough and/or chronic bronchitis and lung cancer (STAEHELIN 1925, DOLL and HILL 1952, SWIERENGA 1954, CASE and LEA 1955, FINKE 1956, 1957, 1958, GYURECH-VÁGÓ and SCHERRER 1958, REID and FAIRBAIRN 1958, DENOIX c.s. 1958, ROUING 1960, SADOUL 1960, PASSEY 1962). GYURECH-VÁGÓ, SCHERRER and ROUING demonstrated, that these bronchitis patients had a partly reversible bronchial obstruction, which they called „asthmatic bronchitis”.

Furthermore SCHUBERT c.s. (1962) found 100 % more occurrence of lung cancer in autopsied bronchiectasis cases than could have been expected. According to other investigators both diseases seldom coexist. TUTTLE and WOMACK (1934), GRAHAM c.s. (1935) and recently BALGAIRIES c.s. (1964) drew attention to the rarity of this combination.

## 8. *Heredity and constitution*

Some investigators (a.o. MURPHY and STURM 1925, BITTNER 1938, SHIMKIN 1940, CAMPBELL 1943) demonstrated the existence in mice of a hereditary c.q. constitutional factor in lung cancer. Some strains frequently suffer from these tumours, other strains considerably less. It has been possible to breed strains in which the risk for lung cancer is increased. These tumours are, however, very different from lung cancer in man.

TOKUHATA and LILIENFELD (1963) carried out an extensive investigation into familial occurrence of lung cancer in man. They observed more lung cancers among the relatives of 270 lung cancer patients (26) than among the relatives of 270 neighbourhood controls (10). They accepted a familial factor apart from a smoking factor. When both factors coexisted, the risk to develop lung cancer was greater than would have been expected from merely additive factors. They also showed a higher mortality for non-malignant respiratory affections among lung cancer relatives, as compared to control relatives. They concluded that a “host susceptibility” exists for many affections of the respiratory system.

As we intended to study the relationship between lung cancer and a “host factor” (chronic bronchitis, C.N.S.L.D.), our definitions and criteria for C.N.S.L.D. and lung cancer were described in chapter III, and the scheme of our investigation was discussed.

A patient has been considered to be suffering from C.N.S.L.D., if he had one or more of the following symptoms:

- a attacks of dyspnoea or continuous shortness of breath of varying intensity;
- b coughing and/or expectoration on most days of at least 3 months of the year, during at least 2 consecutive years.

In lung cancer patients these symptoms should have been present at least for 10 years before the discovery of the carcinoma, to exclude the possibility, that the symptoms could have been the result of the carcinoma. Other, more circumscribed, diseases of the respiratory system should be excluded as possible causes for these symptoms.

We consider C.N.S.L.D. as an independent disease entity (ORIE 1961). The disease is characterized by the tendency to develop allergic manifestations in the classical sense (e.g. hay fever) and by a bronchial hyper-reactivity, i.e. an abnormal reaction of the bronchial tree to aspecific exogenous stimuli of different character e.g. inhalation of histamine (CURRY 1946, TIFFENEAU 1957, DE VRIES c.s. 1962). The combination of these factors results in the clinical picture of diffuse reversible airways obstruction, as can be demonstrated in its most classical form in bronchial asthma, but also in other forms of C.N.S.L.D.: chronic (asthmatic, eosinophilic) bronchitis, diffuse bronchiectasis and emphysema. This group of diseases and constitutional eczema and hay fever are often found in the personal and in the family history of these patients, indicating a constitutional character.

At physical examination dry rales are often found in all forms of C.N.S.L.D. Laboratory investigations in C.N.S.L.D. may show:

- 1 sputum eosinophilia (ISRAËLS 1952, VOORHORST 1958, COLE c.s. 1959, MILLER 1963);
- 2 an increased reaction of the bronchial tree to histamine and acetylcholine (TIFFENEAU 1957, DE VRIES c.s. 1962);
- 3 an increased reaction of the bronchial tree to bronchodilators (ROSSIER 1949, HERXHEIMER 1949, HERSCHFUS c.s. 1951, BOOY-NOORD c.s. 1957);
- 4 blood eosinophilia (ISRAËLS 1952, VEENING 1958);
- 5 an increased reaction to intrabronchial application of allergens (TEN CATE 1954);
- 6 a positive immediate-type skin allergy (TEN CATE 1954).

Besides anamnestic data one or more of these objective criteria were used, because the disease entity, in our opinion, is not limited by chronic cough. The variations in the clinical picture of C.N.S.L.D. are determined by:

- 1 individual differences in the degree of allergy and bronchial hyper-reactivity, and in the amount of allergens and aspecific stimulants present ( $\text{SO}_2$ , fog, cold; DE VRIES c.s. 1962);
- 2 sex differences in incidence of allergy and hyperreactivity (ORIE 1961);
- 3 age-dependent variations in allergy and hyperreactivity (ORIE 1961).

Attention was drawn to the circadian rhythm in C.N.S.L.D. (DE VRIES c.s. 1962) and to the sometimes important changes in the clinical picture due to complications, e.g. bacterial bronchial inflammation, bronchiectasis and lung fibrosis.

Several different kinds of malignant epithelial lung tumours have been included in our bronchial carcinoma group. The nomenclature of the W.H.O. and of KREYBERG (1962) were mentioned. Differences in etiology probably exist between the squamous cell carcinomas and the anaplastic-small-cell carcinomas (KREYBERG group I) on the one hand, and the adenocarcinomas and bronchiolar-alveolar-cell carcinomas (KREYBERG group II) on the other hand.

All lung cancer patients, hospitalized or visiting our outpatients department between July 1960 and July 1962 were included in our investigation. All histological types were accepted and all cases with positive cytology. A few patients with vena cava superior syndrome and/or recurrent nerve paralysis, without histological or cytological proof, were also included.

For every patient, a neighbourhood control of the same age (three years groups) and sex was chosen, aselect with the aid of the population-register. As smoking habits had not been taken into account, a second group was formed, consisting of persons of the same age and sex, smoking the same amounts of cigarettes and living in the immediate vicinity of the lung cancer patient.

The following smoking categories were selected:

0—10 cigarettes per day	} in the last 10 years.
10—20 cigarettes per day	
$\geq 20$ cigarettes per day	

In all patients and control subjects the following C.N.S.L.D. criteria were examined:

- 1 Personal history of chronic cough, asthma, chronic (asthmatic, eosinophilic) bronchitis, hay fever and infantile eczema (DE VRIES 1958, KREUKNIET 1959, ZUIDERWEG 1962). Childhood personal history (up to

12 years of age) was registered separately, because smoking does not play a role here; it can be considered as purely constitutional. Our way of history taking resembles the Medical Research Council's technique, without, however, being exactly the same.

- 2 Family history of the same diseases, limited to parents, brothers, sisters and children of the persons investigated (SCHWARZ 1952, DE VRIES 1958, KREUKNIET 1959).
- 3 Physical examination of the lungs, especially for dry rales and wheezing (in lung cancer patients on the contralateral side of the carcinoma).
- 4 Blood- and sputum eosinophilia. Blood eosinophilia was defined as more than 250 eosinophils/mm<sup>3</sup> (VEENING 1958).  
In sputum eosinophilia 1—5 clusters of eosinophilic leucocytes or more are found in the smear, often in combination with other polynuclear leucocytes. (Initially a percentage of 50 or over of eosinophilic cells was required.)
- 5 Effect of a bronchodilator (thiazinamium = multergan ®) upon V.C. and/or F.E.V<sub>1</sub>. Reactions of 10% or over were called positive (BOOY-NOORD c.s. 1957).
- 6 Effect of inhalation of progressive concentrations of histamine upon V.C. and/or F.E.V<sub>1</sub>. (TIFFENEAU 1957). This method is semi-quantitative; a threshold value of  $\leq 32$  mg/ml has been taken to indicate bronchial hyperreactivity.
- 7 Cutaneous and intracutaneous tests with a limited number of inhalation allergens (TEN CATE 1954).

In chapter IV the results of the investigation were given. Both, the lung cancer group (group A) and the control group, not-matched for cigarette smoking (group B), consisted of 150 patients; the control group, matched for cigarette smoking (group C), consisted of 100 persons, matched to the first 100 lung cancer patients.

Six female patients were included. The majority of the patients as well as the control subjects were between 50 and 65 years of age, all living in the northern part of the Netherlands, a rural district; 33 were living in the town of Groningen.

The professional classes were evenly distributed, both in the lung cancer group and in the control groups. Only a few persons belonged to the higher social classes.

Many agricultural labourers were included, as was to be expected, in this part of the country.

In table 48 it can be seen that the male lung cancer patients smoked more cigarettes than the controls, not-matched for cigarette smoking. The difference was statistically significant ( $0,01 > p > 0,005$ ).

TABLE 48. Distribution into the 3 smoking categories

cigarettes per day	male lung cancer patients. n = 144	male controls, not-matched for cigarette smoking. n = 144
0—10	53	80
10—20	55	42
≥20	36	22

The mean age at which the lung cancer patients started smoking was 15,8 years, as compared to 16,2 years for the control group, not-matched for cigarette smoking. In both groups the younger people smoked more cigarettes than the older ones.

The number of cigars, smoked by the lung cancer patients and by persons in both control groups did not differ considerably, but the lung cancer patients were more severe pipe-smokers than the control subjects.

Among the male lung cancer patients no non-smokers (persons who never in their life smoked regularly cigarettes, cigars or pipe) were found, while 4 of the 6 female patients did not smoke.

Among the 144 male control persons, not-matched for cigarette smoking, were 9 non-smokers (6%). GADOUREK (1963) found 10,6% non-smokers in males above 16 years of age in the Netherlands.

The results of our investigation into the C.N.S.L.D. criteria, mentioned in chapter III, showed that all characteristics were found more often in the lung cancer group than in both control groups (table 49). This was the case in all 3 smoking categories. The cutaneous and intracutaneous allergy tests, however, were often negative in all 3 groups, which could be expected in these elderly people.

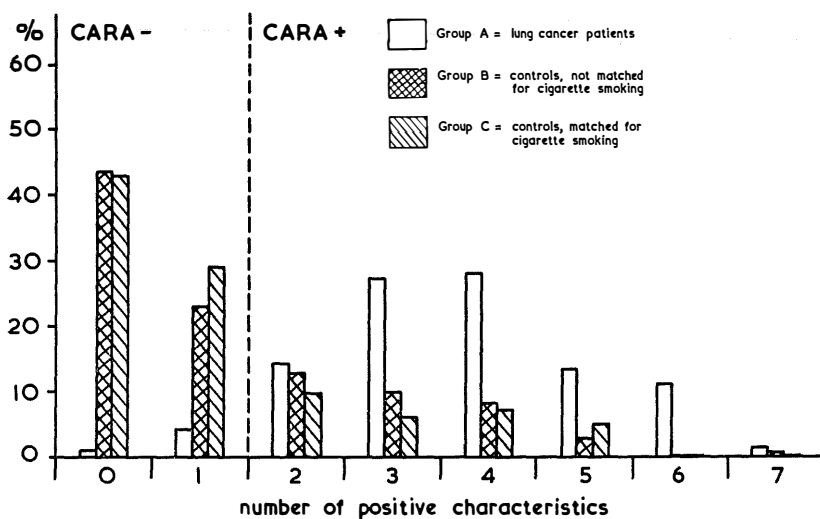
The purely constitutional criteria (e.g. positive personal childhood and family history of C.N.S.L.D.) were found much more frequently in the lung cancer group than in the control groups. Neither the smoking-habits nor the presence of lung cancer could have had any influence upon these results.

TABLE 49. Frequency of positive C.N.S.L.D. characteristics

	Lung cancer patients n = 150		Controls, not-matched for cigarette smoking n = 150		Controls, matched for cigarette smoking n = 100	
pos. personal history of C.N.S.L.D. (childhood)	47	30,7%	13	8,7%	7	7%
pos. personal history of C.N.S.L.D. (adults)	133	88,7%	49	32,7%	21	21%
pos. family history of C.N.S.L.D.	116	77,3%	52	34,7%	32	32%
dry rales	89	59,3%	13	8,7%	9	9%
sputum eosinophilia	59	39,3%	15	10,0%	10	10%
pos. effect of a broncho-dilator (thiazinamium)	57	38%	28	18,7%	18	18%
threshold value of histamine $\leq 32$ mg/ml	80	53,3%	23	15,3%	19	19%
positive skin allergy	20	13,3%	12	8%	9	9%

The following figure shows the percentages of persons with an increasing number of positive C.N.S.L.D.-criteria.

FIGURE 23



Percentages of persons with an increasing number of positive C.N.S.L.D.-criteria.

Two or more positive criteria were found in 96 % of the lung cancer group and in only 34% and 28% of the control groups. The difference was statistically highly significant ( $p < 0,001$ ).

Familial occurrence of lung cancer was found in 7 patients with lung cancer, but none were mentioned by the control subjects.

By dividing the carcinomas into histological types, 101 of 151 tumours (one patient had 2 tumours of a different type) were squamous-cell carcinomas.

116 Carcinomas (76,8%) belonged to KREYBERG's tumour group I, only 7 carcinomas (4,6%) to group II.

The conclusions of our investigation should therefore be restricted to the squamous-cell carcinomas (tumour group I).

In chapter V the bronchograms of 108 lung cancer patients were analyzed in respect to signs of C.N.S.L.D. (Table 50).

TABLE 50. Frequency of bronchographic C.N.S.L.D. signs

"broken bronchi"	24%
"bronchiectasis"	15%
"bronchitis deformans"	10%
"spasm"	30%
"fringe"	47%
"flowers"	15%
"pools"	6%
No signs of C.N.S.L.D. or unsatisfactory technical quality	25%

The signs were found *outside* the region of the tumour. Two or more bronchographic signs of C.N.S.L.D. occurred in 46,3% of the cases; a completely negative, technically satisfactory bronchogram was found in only 17,6%.

In 59 bilateral bronchograms at least one positive sign of C.N.S.L.D. was found 43 times (73%) and at least 2 signs in 26 cases (44%) on the *contralateral* side of the tumour.

There was no significant difference in the number of bronchographic signs of C.N.S.L.D. between our 3 smoking categories.

Comparing our data with data from the literature, it appears that the incidence of bronchographic C.N.S.L.D.-signs in our lung cancer patients (75%) is almost the same as was found by ISRAËLS (1952) in a group of asthma patients (79%) and considerably higher than was demonstrated by KREUKNIET (1959) in a group of tuberculosis patients (23,1%). (KREUKNIET found



C.N.S.L.D. on non-bronchographic grounds in 24,8%.)

BERG (1962) divided some of her tuberculosis patients into a group with, and a group without C.N.S.L.D. In the C.N.S.L.D.-group 75% showed bronchographic signs of C.N.S.L.D.

KREUKNIET (1959) could demonstrate positive bronchographic signs of C.N.S.L.D. in 89,6% of his patients, suffering from tuberculosis and C.N.S.L.D., and only in a very small percentage of his group without C.N.S.L.D.

The results of our study of the bronchographic signs of C.N.S.L.D. do not influence our conclusion that 96% (page 172) of our lung cancer patients were suffering from C.N.S.L.D., but illustrates the problem from an other side.

In chapter VI the results of our investigation were discussed and the conclusions drawn.

We established the fact that *a highly significant positive relationship exists between C.N.S.L.D. and lung cancer.*

C.N.S.L.D. and every single C.N.S.L.D. characteristic (see page 168), with the exception of the skin allergy, was found considerably more frequently in the lung cancer group as compared to both control groups. At least two positive characteristics were found in 144 out of 150 lung cancer patients, and only in 49 out of 150 control subjects, not-matched for cigarette smoking, and in 26 out of 100 control subjects, matched for cigarette smoking.

The majority of our lung cancer cases were squamous-cell carcinomas (KREYBERG group I, 76,8%). It is this type of lung cancer which is most frequently found, and the incidence of which has increased considerably in the 20th century (KREYBERG 1962). As already mentioned only six of our patients were women.

Our conclusion is that *C.N.S.L.D. is an almost obligatory condition in the pathogenesis of squamous-cell carcinoma of the lung in men.*

It can be argued that our lung cancer group was not completely aselect, because our patients were drawn from hospital records. Some cases, suspect for lung cancer, were probably not sent to us for further examination, e.g. because they were too old or clearly inoperable. This may have influenced the distribution in age and histological types. Our conclusion about the relationship between C.N.S.L.D. and lung cancer, however, is not affected by this.

Secondly we made the conclusion, that *the relationship between C.N.S.L.D. and lung cancer is independent of smoking.*

The significant difference in incidence of a positive childhood- and/or family history of C.N.S.L.D. between the lung cancer group and both control groups (see page 171) emphasizes the hereditary, c.q. constitutional basis of C.N.S.L.D. Smoking cannot have influenced these results.

If two positive characteristics, especially related to the „constitution” (childhood history, family history, sputum eosinophilia, skin allergy) are required to establish a constitutional basis of C.N.S.L.D., a highly significant difference was found between the lung cancer group and the control groups ( $p < 0,001$ ).

The 3 smoking categories of the lung cancer group did not differ significantly in the incidence of this „constitutional basis”; no more was this the case in the control groups.

The fact that bronchographic signs of C.N.S.L.D. in lung cancer patients were not influenced by smoking habits is an argument favouring C.N.S.L.D. as an independent factor.

Our conclusions about a familial factor and a genetically-based host susceptibility for respiratory diseases (C.N.S.L.D.) in patients with lung cancer are in accordance with those of TOKUHATA and LILIENFIELD (1963).

The pathogenesis of cancer in patients with C.N.S.L.D. and the role of smoking and other exogenous factors remain unknown. It is possible that smoking in patients with C.N.S.L.D. might induce, via the pathologically-increased bronchial hyperreactivity, cough and expectoration. The same could hold true for air pollution (industry, cold, fog, fungi). It has not been proved, however, that lung cancer is the sequel of chronic cough and excessive mucus production.

We have pointed out, that *the increase in incidence of lung cancer cases in the 20th century may be more readily understood, if the basic role of C.N.S.L.D. in the pathogenesis of lung cancer is appreciated.*

Formerly a relatively high childhood mortality existed in patients with C.N.S.L.D., due to the higher incidence of bronchopneumonia in these children; thus fewer potential lung cancer cases reached the 5th and 6th decade in comparison with today. In this respect the data of VAN GELDEREN (1955) were discussed. Childhood mortality for bronchopulmonary diseases already diminished considerably before the appearance of chemo- and antibiotic therapy. We therefore disagree with several authors (a.o. KORTEWEG 1958), who state that a constitutional factor cannot elucidate the increase in lung cancer mortality; on the contrary, the C.N.S.L.D.-constitution very well explains this increase.

The sex-ratio in lung cancer cases will also be more readily understood,

if we take into consideration the well-known male preponderance in C.N.S.L.D., both in children (SELANDER 1960, ZUIDERWEG 1962, KNOL Bronchitis symposium, 1964, in the press) and in adults (ORIE 1961).

Differences in lung cancer mortality in various countries, which are not always in accordance with the differences in cigarette-smoking, may be due to differences in morbidity and mortality from C.N.S.L.D. This has not further been analyzed by us.

Finally some practical consequences of the strongly positive correlation between C.N.S.L.D. and lung cancer were discussed.

- 1 In order to detect new cases of lung cancer in time, male C.N.S.L.D.-patients over 40 years of age should have at least one chest X-ray-examination annually.
- 2 To ensure adequate surgical treatment for lung cancer, the severity of the C.N.S.L.D.-factor should always be established. A severely disturbed lung function may seriously impede any surgical measure, but also in patients with a moderate lung function disturbance adequate pre- and postoperative measures should be taken (e.g. breathing exercises, antibiotics, bronchodilators and sometimes corticosteroids). The degree of postoperative rehabilitation also depends upon the severity and the adequate treatment of the C.N.S.L.D.-factor.
- 3 The finding of C.N.S.L.D. in a patient suspected of having lung cancer may be regarded as circumstantial evidence for the diagnosis of lung cancer.
- 4 As it seems possible that the manifestations of C.N.S.L.D. play an important role in the relationship between C.N.S.L.D. and lung cancer, it is advisable to treat C.N.S.L.D. from childhood onward and to prevent deleterious exogenous noxes as far as possible (e.g. smoking habits, choice of profession, residence).



## LITERATUURLIJST

- ANDERSON, C. S. AND DIBLE, J. H.: Silicosis and cancer of the lung. *J. Hyg.* 38: 185 (1938).
- ANDERVONT, H. B.: Pulmonary tumors in mice. IV. Lungtumors induced by subcutaneous injections of 1, 2, 5, 6 dibenzanthracene in different media and by its direct contact with lung tissues. *Publ. Hlth Rep.* 52: 1584 (1937).
- ANDERVONT, H. B.: Pulmonary tumors in mice. VI. Time of appearance of tumors induced in strain A mice following injection of 1, 2, 5, 6 dibenzanthracene or 20-methylcholanthrene. *Publ. Hlth Rep.* 54: 1512 (1939).
- ANDERVONT, H. B. AND SHIMKIN, M. B.: Biologic testing of carcinogens II Pulmonary-tumor-induction technique. *J. nat. Cancer Inst.* 1: 225 (1940).
- ASKANAZY, M.: Ueber die Veränderungen der grossen Luftwege, besonders ihre Epithel-Metaplasie bei Influenza. *Corr. Bl. Schweiz. Aertzte* 49: 465 (1919).
- ATTINGER, O., GOLDSTEIN, M. M. AND SEGAL, M. S.: Effects of smoking upon the mechanism of breathing. *Amer. Rev. Tuberc.* 77: 1 (1958).
- AUERBACH, O., STOUT, A. P., CUYLER HAMMOND, E. C. AND GARFINKEL, L.: Changes in bronchial epithelium in relation to cigarette smoking and in relation to lung cancer. *New Engl. J. Med.* 265: 253 (1961).
- AUERBACH, O., STOUT, A. P., CUYLER HAMMOND, E. C. AND GARFINKEL, L.: Changes in bronchial epithelium in relation to sex, age, residence, smoking and pneumonia. *New Engl. J. Med.* 267: 111 (1962a).
- AUERBACH, O., STOUT, A. P., CUYLER HAMMOND, E. C. AND GARFINKEL, L.: Bronchial epithelium in former smokers. *New Engl. J. Med.* 267: 119 (1962b).
- BAETJER, A. M.: Pulmonary carcinoma in chromate workers. *Arch. industr. Hyg.* 2: 487 (1950).
- BALGAIRIES, E., LENOIR, L. ET GRAILLES, M.: Greffe neoplasique sur dilatations bronchiques. *Lille méd.* 9: 176 (1964).
- BALLENGER, J. J.: Experimental effect of cigarette smoke on human respiratory cilia. *New Engl. J. Med.* 263: 832 (1960).
- BANGMA, P. J.: De resultaten van de behandeling van het bronchuscarcinoom. Een studie van 1613 gevallen. *Med. Diss. (Utrecht 1963).*
- BARNETT, G. P.: Annual Report of the chief inspector of factories, 1947, 79.
- BARNETT, G. P.: Annual Report of the chief inspector of factories, 1950, 145.
- BEEDE, G. W.: Lungcancer in world war I veterans: possible relation to mustard gas injury and 1918 influenza epidemic. *J. nat. Cancer Inst.* 1: 1231 (1960).
- BERBLINGER, W.: Die Zunahme des primären Lungenkrebses in den Jahren 1920—1924. *Klin. Wschr.* 4: 913 (1925).
- BERENBLUM, I.: A speculative review: the probable nature of promoting action. Its significance in the understanding of the mechanisms of carcinogenesis. *Cancer Res.* 14: 471 (1954).
- BERG, W. C.: Bronchografie bij tuberculose. *Med. Diss. (Groningen 1962).*
- BERKSON, J.: The statistical investigation of smoking and cancer of the lung. *Proc. Mayo Clin.* 34: 206 (1959).
- BERKSON, J.: Smoking and cancer of the lung. *Proc. Mayo Clin.* 35: 367 (1960).
- BITTNER, J. J.: Spontaneous lungcarcinoma in mice. *Publ. Hlth Rep.* 53: 2197 (1938).
- BLACKLOCK, J. W. S.: The production of lungtumours in rats with 3, 4 benzpyrene, methylcholanthrene and the condensate from cigarette smoke. *Brit. J. Cancer* 11: 181 (1957).

- BLACKLOCK, J. W. S.: An experimental study of the pathological effects of cigarette condensate in the lungs, with special reference to carcinogenesis. *Brit. J. Cancer* 15: 745 (1961).
- BOOY-NOORD, H., ORIE, N. G. M. AND TEN CATE, H. J.: The influence of various drugs on the vital capacity of asthmatics. *Int. Arch. Allergy Appl. Immunol.* 10: 321 (1957).
- BRESLOW, L., LE MAR HOAGLIN, RASMUSSEN, G. AND ABRAMS, H. K.: Occupations and cigarette smoking as factors in lung cancer. *Amer. J. publ. Hlth* 44: 171 (1954).
- Brit. med. J.* 2: 780 (1955) Leading article: Cancer in the lung in industry.
- Brit. med. J.* 2: 954 (1955) Leading article: Lung cancer and polluted air.
- Brit. med. J.* 1: 351 (1959) Annotation: Tobacco smoking and respiratory disease.
- Brit. med. J.* 2: 1134 (1961) Leading article: Causes of bronchial cancer.
- Brit. med. J.* 1: 557 (1963) Leading article: Chronic bronchitis and cigarettes.
- BRUTEL DE LA RIVIÈRE, J. J.: Over allergische huidreacties bij niet allergische personen. *Med. Diss. (Leiden 1932).*
- BULLOWA, J. G. M.: The management of pneumonias. (Oxford university press, London, 1937, p. 16).
- BURNEY, L. E.: Excessive cigarette smoking. *Publ. Hlth Rep.* 72: 786 (1957).
- BURNEY, L. E.: Smoking and lung cancer. A statement of the public health service. *J. amer. med. Ass.* 171: 1829 (1959).
- CAMPBELL, A. H.: The association of lung cancer and tuberculosis. *Austr. ann. Med.* 10: 129 (1961) *Excerpta med., chest diseases, Sect. XV, no. 857, p. 213 (1962).*
- CAMPBELL, A. H. AND LEE, E. J.: The relationship between lung cancer and chronic bronchitis. *Brit. J. Dis. chest* 57: 113 (1963).
- CAMPBELL, J. A.: The effects of exhaust gases from internal combustion engines and tobacco smoke upon mice with special reference to incidence of tumours of the lung. *Brit. J. exp. Path.* 17: 146 (1936).
- CAMPBELL, J. A.: Lung tumours in mice and man. *Brit. med. J.* 1: 179 (1943).
- CARROLL, R.: The influence of lung scars on primary lung cancer. *J. Path. Bact.* 83: 293 (1962).
- CARRUTHERS, W.: Symposium on chemical and biological problems related to smoking II. chemical carcinogens. *Acta med. scand.* 170: 18 (1961).
- CASE, R. A. M. AND LEA, A. J.: Mustard gas poisoning, chronic bronchitis and lung cancer. *Brit. J. prev. soc. Med.* 9: 62 (1955).
- CATE, H. J. TEN: Onderzoek bij asthmapatiënten naar overgevoeligheid voor verstoven allergeen extracten. *Med. Diss. (Groningen 1954).*
- CHANG, SUK CHUL: Microscopic properties of whole mounts and sections of human bronchial epithelium of smokers and non smokers. *Cancer* 10: 1246 (1957).
- COLE, M. B., HAMMEL, J. V., LAWTON, A. H., MEINDERSMA, M. S. AND MAC INTYRE, S. B.: Longitudinal studies in emphysema. III. Sputum eosinophilia. *Amer. Rev. resp. Dis.* 80: 915 (1959).
- CORNFIELD, J., HAENSZEL, W., HAMMOND, E. C., LILIENTHAL, A. M., SHIMKIN, M. B. AND WYNDER, E. L.: Smoking and lung cancer: recent evidence and a discussion of some questions. *J. nat. Cancer Inst.* 22: 173 (1959).
- COUSTONS, P.: Le cancer du poumon chez les mineurs de fer. *Gaz. méd. France* 68: 2561 (1961).
- CRAVER, L. F.: Etiology of cancer. *J. amer. med. Ass.* 105: 1820 (1935).
- CRINQUETTE, J. ET HAMEL, CH.: Tuberculose et cancer bronchopulmonaire associés. A propos de neuf observations. *J. sci. med. Lille* 79: 575 (1961).
- CUTLER, S. J.: A review of the statistical evidence on the association between smoking

- and lung cancer. J. amer. stat. Ass. 50: 267 (1955).
- CURRY, J. J.: Comparative action of acetyl-beta-methylcholine and histamine on the respiratory tract in normals, patients with hayfever and subjects with bronchial asthma. J. clin. Invest. 36: 430 (1947).
- DEAN, G.: Lung cancer among white south Africans. Brit. med. J. 2: 1599 (1959).
- DEELMAN, H. T.: Beschouwingen over het longcarcinoom. Ned. T. Geneesk. 96: 1850 (1952).
- DENOIX, P. F., SCHWARTZ, D. ET ANGUERA, G.: L'Enquête française sur l'étiologie du cancer broncho-pulmonaire. Bull. Ass. franç. Cancer 45: 1 (1958).
- DJAJADININGRAT, RADEN J.: Onderzoekingen over de bijnierschorsfunctie tijdens en na een acute infectieziekte. Med. Diss. (Leiden 1963).
- DOELEMEN, F.: Sociaal-geneeskundige studies over asthma bronchiale (1957).
- DOLL, R. AND BRADFORD HILL, A.: A study of the aetiology of carcinoma of the lung. Brit. med. J. 2: 1271 (1952).
- DOLL, R.: Bronchial carcinoma; incidence and etiology. Brit. med. J. 2: 521 (1953a), Brit. med. J. 2: 585 (1953b).
- DOLL, R. AND BRADFORD HILL, A.: The mortality of Doctors in relation to their smoking habits. A preliminary report. Brit. med. J. 1: 1451 (1954).
- DOLL, R. AND BRADFORD HILL, A.: Lung cancer and other causes of death in relation to smoking. A second report on the mortality of British doctors. Brit. med. J. 2: 1071 (1956).
- DOLL, R., BRADFORD HILL, A., GRAY, P. G. AND PARR, E. A.: Lung cancer and the length of cigarette ends. Brit. med. J. 1: 322 (1959).
- DÖRKEN, H.: Einige Daten bei 290 Frauen mit Lungenkrebs. Oncologia 16: 325 (1963).
- DORN, H. F.: The incidence and prevalence of cancer of the lung. Publ. Hlth Rep. 58: 1265 (1943).
- DORN, H. F.: Morbidity and mortality from cancer of the lung in the United States. Acta Unio int. contra Cancrum 9: 552 (1953).
- DORN, H. F.: The relationship of cancer of the lung and the use of tobacco. Amer. Statistician 8: 7 (1954).
- DORN, H. F. AND BAUM, W. S.: Mortality among workers in cigarette factories. Industr. Med. Surg. 24: 239 (1955).
- DORN, H. F.: Tobacco consumption and mortality from cancer and other diseases. Publ. Hlth Rep. 74: 581 (1959).
- DUINKER, N.W. AND HUIZINGA, E.: The "flowers" in bronchography. Thorax 17: 175 (1962).
- DUNGAL, N.: Lung cancer in Iceland. Lancet 2: 1350 (1961).
- DIJKSTRA, C.: Bronchography. (van Gorkum, Assen, 1959).
- EASTCOTT, D. F.: The epidemiology of lung cancer in New Zealand. Lancet 1: 37 (1956).
- EHRHARDT, W.: Differential Diagnostik von Silicose und Lungenkrebs und die Frage ursächlicher Beziehungen beider Erkrankungen. Arch. Geschwulstforsch. 1: 249 (1949).
- EICH, R. H., GILBERT, R. AND AUCHINCLOSS, J. H.: The acute effects of smoking on the mechanics of respiration in chronic obstructive pulmonary emphysema. Amer. Rev. Tuberc. 76: 22 (1957).
- ESSENBERG, J. M.: Cigarette smoke and the incidence of primary neoplasms of the lung in the albino mouse. Science 116: 561 (1952).
- EWING, J.: Neoplastic diseases. (Ed. 3, W. B. Saunders Company, Philadelphia and London, 1928).
- EXTER, P. van: Het bronchografisch onderzoek by asthmapatiënten. Med. Diss. (Amsterdam 1953).

- EYSENCK, H. J., TARRANT, M., WOOLF, M. AND ENGLAND, L.: Smoking and personality. *Brit. med. J.* 1: 1456 (1960).
- FERRARI, E.: Tabakrauch und Lungenkarzinom. *Münch. med. Wschr.* 80: 942 (1933).
- FINKE, W.: Chronic pulmonary disease as a possible etiologic factor in lung cancer. *Int. Rec. Med.* 169: 61 (1956).
- FINKE, W.: Klinische Untersuchungen über die Beziehungen zwischen chronische Lungenaffektionen und dem Lungenkarzinom. *Allergie Asthma* 3: 83 (1957).
- FINKE, W.: Chronic pulmonary diseases in patients with lung cancer. *N. Y. St. J. Med.* 58: 3783 (1958).
- FISCHER-WASELS, B.: Die Ursachen des primären Lungenkarzinoms. *Frankf. Z. Path.* 49: 145 (1936).
- FISHER, R. A.: Dangers of cigarette smoking. *Brit. med. J.* 2: 297 (1957).
- FISHER, R. A.: Lung cancer and cigarettes? letter to the editor. *Nature, Lond.* 182: 108 (1958, a).
- FISHER, R. A.: Cancer and smoking. *Nature, Lond.* 182: 596 (1958, b).
- FLETCHER, C. M., ELMES, P. C., FAIRBAIRN, A. S. AND WOOD, C. H.: The significance of respiratory symptoms and the diagnosis of chronic bronchitis in a working population. *Brit. med. J.* 2: 257 (1950).
- FLETCHER, C. M. in: Bronchitis, an international symposium p. 273. Orie, N. G. M. AND SLUITER, H. J. (van Gorkum, Assen, 1961).
- FREIMANIS, A. K. AND MOLNAR, W. Chronic bronchitis and emphysema at bronchography. Survey of diagnostic features obtained by reviewing 2000 bronchograms. *Radiology* 74: 194 (1960).
- FRENZEL, H. UND SCHULZ, C. H.: Zur Häufigkeit und Ätiologie des Bronchialkarzinoms. *Strahlentherapie* 117: 514 (1962).
- FRIBERG, L., KAY, L., DENCKER, S. J. AND JONSSON, E.: Smoking habits of monozygotic and dizygotic twins. *Brit. med. J.* 1: 1090 (1959).
- FRIED, B. M.: Bronchogenic carcinoma and adenoma. (The Williams and Wilkins Company, Baltimore, 1948).
- FRIEDLÄNDER, C.: Cancroid in einer Lungencaverne. *Fortschr. Med.* 3: 307 (1885).
- FRIEDRICH, G.: Lungenkrebs auf dem Boden pleuranaher Narben. *Virchows Arch.* 304: 230 (1939).
- FRISSELL, L. F. AND KNOX, L. CH.: Primary carcinoma of the lung. *Amer. J. Cancer* 30: 219 (1937).
- FROMMEL, E.: Les états pulmonaires prédisposants au cancer. *Rev. Méd. Paris* 44: 31 (1927).
- GADOUREK, I.: Riskante gewoonten en zorg voor eigen welzijn (J. B. Wolters, Groningen, 1963, p. 65).
- GELDEREN, H. H. VAN: Main causes of death in children of pre-school age in the Netherlands (1908—1952). *Med. diss. (Leiden 1955).*
- GERRITS, J. C. EN BAGNAY, W.: De statistiek van het longcarcinoom. *Ned. T. Geneesk.* 104: 2605 (1960).
- GEUNS, H. A. VAN: Enkele overwegingen bij het onderzoek naar de pathogenese van asthma bronchiale en aanverwante toestanden. *Ned. T. Geneesk.* 100: 248 (1956).
- GEZONDHEIDSRaad: Rapport inzake het astmavraagstuk. Staatsdrukkerij- en uitgeverijbedrijf 's-Gravenhage 1961.
- GILLIAM, A. G.: Trends of mortality attributed to carcinoma of the lung: possible effects of faulty certification of deaths to other respiratory diseases. *Cancer, N. Y.* 8: 1130 (1955).
- GOODHART, C. B.: Cancer proneness and lung cancer. *Practitioner* 182: 578 (1959).
- GRAHAM, E. A.: Primary cancer of the lung with special consideration of its etiology. *Bull. N. Y. Acad. Med.* 27: 261 (1951).



- GYURECH-VÁGÓ, E. UND SCHERRER, M.: Über die Beziehungen zwischen chronischen Bronchitis und Bronchuskarzinom. *Schweiz. med. Wschr.* 88: 1132 (1958).
- HAAG, H. B. AND HANMER, H. R.: Smoking habits and mortality among workers in cigarette factories. *Industr. Med. Surg.* 26: 559 (1957).
- HACKETAL, C. A. UND KÖNN, G.: Über Metaplasien der Bronchialschleimhaut bei Fällen ohne Bronchialkarzinom. *Beitr. path. Anat.* 125: 445 (1961).
- HAMMOND, E. C. AND HORN, D.: The relationship between human smoking habits and death rates. *J. amer. med. Ass.* 155: 1316 (1954).
- HAMMOND, E. C. AND HORN, D.: Smoking and death rates. Report on forty four months of follow up of 187,783 men (50—69 yr.). *J. amer. med. Ass.* 166: 1159, 1294 (1958).
- HARVALD, B. AND HAUGE, M.: Heredity of cancer elucidated by a study of unselected twins. *J. amer. med. Ass.* 186: 749 (1963).
- HENDERSON, M. AND CURWEN, M. P.: Cancer of the lung in south west England and London: an epidemiological study of histological type. *Brit. J. Cancer* 15: 19 (1961).
- HERSCHEFUS, J., BUBITSKY, H. J., BEAHEY, J. F., BRESNICK, E., LEVINSON, L. AND SEGAL, M. S.: Evaluation of therapeutic substances employed for the relief of bronchial asthma. *Int. Arch. Allergy appl. Immunology* 2: 97 (1951).
- HERXHEIMER, H.: Antihistaminics in bronchial asthma. *Brit. med. J.* 2: 901 (1949).
- HIGGINS, I. T. T.: Tobacco smoking, respiratory symptoms and ventilatory capacity: Studies in random samples of the population. *Brit. med. J.* 1: 325 (1959).
- HILL, A. B. AND FANING, E. L.: Studies in the incidence of cancer in a factory handling inorganic compounds of arsenic. I. Mortality experience in the factory. *Brit. J. industr. Med.* 5: 1 (1948).
- HOEMANN, D. AND WYNDER, E. L.: A study of air pollution carcinogenesis. II The isolation and identification of polynuclear aromatic hydrocarbons from gasoline engine exhaust condensate. *Cancer Philad.* 15: 93 (1962).
- HOLLAND, R. H., MC. CALL, M. S. AND LANZ, H. C.: A study of inhaled arsenic-74 in man. *Cancer Res.* 19: 1154 (1959).
- HOMANN, E.: Lungenkrebs und Lungensarkom. *Ergebn. inn. Med. Kinderheilk.* 35: 206 (1929).
- HUEPER, W.: Primary gelatinatous cylindrical cell carcinoma of the lung. *Amer. J. Path.* 2: 81 (1926).
- HUEPER, W. C.: Environmental lungcancer. *Industr. Med. Surg.* 20: 49 (1951).
- HUEPER, W. C.: Environmental causes of cancer of the lung other than tobacco smoke. *Dis. Chest* 30: 141 (1956).
- HUGUÉNIN, R.: Le cancer primitif du poumon. (Paris, Manon et Cie, libraires de l'académie de médecine 1928).
- HUIZINGA, E.: Bronchiëctasie, allergie en "franje" langs de bronchuswand. *Ned. T. Geneesk.* 99: 402 (1955).
- HUIZINGA, E.: Bronchiëctasie type Loeschcke. *Ann. Oto-Laryng.* 75: 156 (1958).
- HUIZINGA, E.: Bronchography in carcinoma of the lung. *Pract. oto-rhino-laryng.* 21: 81 (1959).
- HUNZIKER, A. UND BÜHLMANN, A.: Der Einfluss des Zigarettenrauchens auf die Atemwiderstände. *Allergie Asthma* 6: 145 (1960).
- ISRAËLS, A. A.: Asthma bronchiale, etterige (bacteriële) bronchitis en het endocrine systeem. *Med. Diss. (Groningen 1952).*
- ISRAËLS, A. A., WARRINGA, R. J., AND LÖWENBERG, A.: Bronchiectasis, in Bronchitis an international symposium, N. G. M. ORIE AND H. J. SLUITER (van Gorkum, Assen 1961, p. 171).
- JAFFÉ, R. H.: The primary carcinoma of the lung. *J. Lab. clin. Med.* 20: 1227 (1935).

- KAHLAU, G.: Der Lungenkrebs. Ergebnisse der allgemeinen Pathologie und Pathologischen Anatomie. 37: 258 (1954). (Springer, Berlin, Göttingen, Heidelberg, 1954).
- KAPLAN, I.: Relationship of noxious gases to carcinoma of the lung. J. amer. med. Ass. 171: 2039 (1959).
- KARTAGENER, M. UND GRUBER, M.: Bronchiektasien und Dilatationen anderer glandulärer und kavitärer Organe. Schweiz. Z. Path. Bakt. Suppl. 10: 36 (1947).
- KATZ, K.: Statistischer Beitrag zur Kenntnis des Lungencarcinoms nach dem Sektionsmaterial des Heidelberger Pathologischen Institutes. Z. Krebsforsch. 25: 368 (1927)..
- KEMP, T.: Heredity in human cancer. Brit. J. Cancer 2: 144 (1948).
- KENNAWAY, E. L. AND KENNAWAY N. M.: A further study of the incidence of cancer of the lung and larynx. Brit. J. Cancer 1: 260 (1947).
- KIMURA, N.: Artificial production of cancer in the lungs following the intrabronchial insufflation of coal tar. Jap. med. World. Tokyo, p. 45 (1923).
- KLOTZ, M. O.: Primary carcinoma of the lung. Amer. J. med. Sci. 196: 436 (1938).
- KORTEWEG, R.: The age curve in lung cancer. Brit. J. Cancer 5: 21 (1951).
- KORTEWEG, R.: Huisarts, roken en de preventie van longkanker. Verslagen en mededelingen betreffende de volksgezondheid, nrs 8-9 1958.
- KRAEPELIEN, S.: Aspects of the prognosis for bronchial asthma in children in: Bronchitis, an international symposium. N. G. M. ORE and H. J. SLUITER (van Gorkum, Assen 1961, p. 105).
- KREUKNIET, J.: Longtuberculose en de astmatische constitutie. Med. Diss. (Groningen 1959).
- KREYBERG, L.: Histological lung cancer types. Acta path. microbiol. scand. Suppl. 157, 1962.
- KURODA, S. UND KAWAHATA, K.: Über die gewerbliche Entstehung des Lungenkrebses bei Generatorgasarbeitern. Z. Krebsforsch. 45: 36 (1936).
- LACASSAGNE, A.: Present day aspects of research on the etiology of pulmonary tumors. Canad. med. Ass. J. 75: 894 (1956).
- LANCET 1: 263 (1961) Leading Article: Smoke and lungcancer. LANCET 1: 154 (1964) Leading Article: Smoking and disease.
- LEMOINE, J. M.: Pathologie bronchique. Etudes cliniques et endoscopiques. (G. Doin et Cie. Paris, 1956).
- LEOPOLD, J. G. AND GOUGH, J.: The centrilobular form of hypertrophic emphysema and its relation to chronic bronchitis. Thorax 12: 219 (1957).
- LEOPOLD, J. G., AND SEAL, R. M.: The bronchographic appearance of "peripheral pooling" attributed to the filling of centrilobular emphysematous spaces. Thorax 16: 70 (1961).
- LEUCHTENBERGER, C., LEUCHTENBERGER, R., ZEBRUN, W. AND SHAFFER, P.: A correlated histological, cytological and cytochemical study of the tracheobronchial tree and lungs of mice exposed to cigarette smoke. Cancer, N. Y. 13: 721 (1960).
- LEUCHTENBERGER, C. AND LEUCHTENBERGER, R.: Symposium on chemical and biological problems related to smoking. Acta med. scand. 170: 102 (1961).
- LICKINT, F.: Ätiologie und Prophylaxe des Lungenkrebses. (Steinkopf, Dresden u. Leipzig 1953).
- LILIENFELD, A. M.: Emotional and other selected characteristics of cigarette smokers and non smokers as related to epidemiological studies of lung cancer and other diseases. J. nat. Cancer Inst. 22: 259 (1959).
- LITTLE, C. C.: Some phases of the problem of smoking and lung cancer. New Engl. J. Med. 264: 1241 (1961).
- LÖHR, B. UND WAGNER, A.: Die Beziehungen von Geschwulstart und Lokalisation der

- Bronchialcarcinome zur Lungenbelüftung und ihre Veränderungen durch exogene Einflüsse (chronische Bronchitis, Pneumonie, Raucher). Arch. klin. Chir. 280: 592 (1955).
- LOMBARD, H. L. AND SNEGIREFF, L. S.: An epidemiological study of lung cancer. Cancer (philad) 12: 406 (1959).
- LÖWENBERG, A.: Causes of coughing in a Groningen general practice. Med. Diss. (Groningen 1959).
- LÜDERS, C. J. UND THEMEL, K. G.: Die Narbenkrebse der Lungen als Beitrag zur Pathogenese des peripheren Lungencarcinoms. Virchows Arch. 325: 499 (1954).
- MACKLIN, M. TH. AND MACKLIN, CH. C.: Does chronic irritation cause primary carcinoma of the human lung? Arch. Path. 30: 924 (1940).
- MACKLIN, M. TH.: Has a real increase in lung cancer been proved? Ann. intern. Med. 17: 308 (1942).
- MANCUSO, T. F. AND HUEPER, W. C.: Occupational and other health hazards in a chromate plant: a medical appraisal. I. Lung cancer in chromate workers. Industr. Med. Surg. 20: 358 (1951).
- MANDELL, E.: Bronchiogenic carcinoma of the lung. J. Lancet 67: 157 (1947).
- MC CONNELL, R. B., GORDON, K. C. T. AND JONES, TH.: Occupational and personal factors in the aetiology of carcinoma of the lung. Lancet 2: 651 (1952).
- MC EWEN, D. S.: Bronchogenic carcinoma. Manitoba med. Rev. 28: 235 (1948).
- MC KENZIE, A.: Diagnosis of cancer of the lung and stomach. Brit. med. J. 2: 204 (1956).
- MEINSMA, L.: Enkele aspecten van de bestrijding van longkanker. Ned. T. Geneesk. 106: 70 (1962).
- MEINSMA, L.: Longkankersterfte in Nederland. Ned. T. Geneesk. 107: 1432 (1963).
- MENNE, F. R. AND ANDERSEN, M. W.: Bronchiogenic carcinoma. Incidence in the Pacific North-West with a commentary on eighty-four cases. J. amer. med. Ass. 117: 2215 (1941).
- MERTENS, V. E.: Noch einmal Zigarettenrauch und Lungenkrebs. Z. Krebsforsch. 51: 183 (1941).
- MEYER, B.: Ein Fall von Epithelmetaplasie und metaplasierendem Karzinom des rechten Hauptbronchus nach Grippe. Frankf. Zschr. Path. 27: 517 (1922).
- MILLER, D. L.: A study of techniques for the examination of sputum in a field survey of chronic bronchitis. Amer. Rev. resp. Dis. 88: 437 (1963).
- MORLOCK, H. V. AND PINCHIN, A. J. S.: Bronchial diverticulosis. Lancet 2: 236 (1933).
- MORRISON, S. L.: Occupational mortality in Scotland. Brit. J. industr. Med. 14: 130 (1957).
- MULDER, J.: Aanwinsten op diagnostisch en therapeutisch gebied. 7. De ziekten van luchtwegen, longen en borstvlies. (1952).
- MÜLLY, K.: Geschwülste der Lunge, Pleura und Brustwand. Handbuch der Inneren Medizin, Erkrankungen der Atmungsorgane, IV/4, 1956.
- MURPHY, J. B. AND STURM, E.: Primary lungtumors in mice following the cutaneous application of coal tar. J. exp. Med. 42: 693 (1925).
- NAT. CANCER INST. CANADA: Lungcancer and smoking. Canad. med. Ass. J. 79: 566 (1958).
- NISKANEN, K. O.: Observations on metaplasia of the bronchial epithelium and its relation to carcinoma of the lung. Acta path. microbiol. scand. Suppl. 80: 1(1949).
- NORDMANN, M.: Der Berufskrebs der Asbestarbeiter. Z. Krebsforsch. 47: 288 (1938).
- OCHSNER, A. AND DE BAKEY, M.: Carcinoma of the lung. Arch. Surg. 42: 209 (1941).
- OLSEN, H. G. AND GILSON, J. C.: Respiratory symptoms, bronchitis and ventilatory capacity in men. An Anglo-Danish comparison, with special reference to differences in smoking habits. Brit. med. J. 1: 450 (1960).
- ORIE, N. G. M., HUIZINGA, E., ISRAËLS, A. A., GEELEN, E. E. M., SLUITER, H. J. ET

- WARRINGA, R.: Relation entre bronchiectasie et allergie. *Bronches* 5: 95 (1955).
- ORIE, N. G. M.: The host factor in bronchitis, in: *Bronchitis, an international symposium*, N. G. M. ORIE AND H. J. SLUITER (van Gorkum, Assen, 1961, p. 43).
- ORIE, N. G. M., LÖWENBERG, A. AND KEUNING, F. J.: Cytologic examinations of sputum in patients with uncomplicated influenza. *Acta oto-laryng. Suppl.* 183: 105 (1963).
- PASSEY, R. D.: Some problems of lung cancer. *Lancet* 2: 107 (1962).
- PÄSSLER, H.: Über das primäre Carcinom der Lunge. *Virchows Arch. Path. Anat. Physiol. Klin. Med.* 145: 191 (1896).
- PEARL, R.: Tobacco smoking and longevity. *Science* 87: 216 (1938).
- PEDERSEN, E.: Histological types in primary lung cancer: relative frequencies in various samples of a national lung cancer material. *Brit. J. Cancer* 15: 712 (1961).
- PIRCHAN, A. AND SIKL, H.: Cancer of the lung in the miners of Jachymov (Joachimstal). *Amer. J. Cancer* 16: 681 (1932).
- PLAIR, C. M. AND WILMS, S. L.: Cancer and life span in smokers and non smokers. *Amer. J. Med.* 34: 88 (1963).
- POLMAN, A. EN VAN DEN BRINK, T.: „Beroepsindeling” ten behoeve van sociaal-geneeskundige onderzoeken. *T. sociale Geneesk.* 36: 561 (1958).
- PROBST, R.: Die Häufigkeit des Lungencarcinoms. *Z. Krebsforsch.* 25: 431 (1927).
- QUARLES VAN UFFORD, W. J.: Eventuele gevolgen van het gebruik van injectienaald en vaccinostyle in allergisch onderzoek en therapie. *Ned. T. Geneesk.* 96: 1785 (1952).
- RAASCHOU-NIELSEN, E.: Smoking habits in twins. *Danish med. Bull.* 7: 82 (1960).
- RAKOV, A. I.: Some aspects of the problem of lung cancer. *Problems Oncology* 3: 403 (1957).
- REID, D. D. AND FAIRBAIRN, A. S.: The national history of chronic bronchitis. *Lancet* 1: 1147 (1958).
- REID, L. M.: Correlation of certain bronchographic abnormalities seen in chronic bronchitis with the pathological changes. *Thorax* 10: 199 (1955).
- REID, L. M.: Measurement of the bronchial mucous gland layer: a diagnostic yardstick in chronic bronchitis. *Thorax* 15: 132 (1960).
- REID, L. M.: Pathology of chronic bronchitis, in: *Bronchitis, an international symposium*, N. G. M. ORIE and H. J. SLUITER (van Gorkum, Assen, 1961, p. 137).
- RIENZO, S. di: Radiologic exploration of the bronchus. (Thomas, Springfield Illinois U.S.A. 1949).
- RIENZO, S. DI UND WEBER, H. H.: Radiologische Exploration des Bronchus (Thieme, Stuttgart 1960).
- RIGDON, R. H. AND KIRCHOW, H.: Cancer of the lung from 1900—1930. *Surg. Gynec. Obstet.* 107: 105 (1958).
- RIGDON, R. H.: Effect of methylcholanthrene on the respiratory tract of the white peking duck. *Arch. Path.* 68: 578 (1959).
- RIGDON, R. H. AND KIRCHOW, H.: Cancer of the lung 1930 to 1960: A Review. *Texas Rep. Biol. Med.* 19: 465 (1961).
- ROBSON, A. O. AND JELLIFE, A. M.: Medical arsenic poisoning and lung cancer. *Brit. med. J.* 2: 207 (1963).
- ROCKEY, E. E., KUSCHNER, M., KOSAK, A. I. AND MAYER, E.: The effect of tobacco tar on the bronchial mucosa of dogs. *Cancer, N. Y.* 11: 466 (1958).
- ROCKEY, E. E., SPEER, F. D., THOMPSON, S. A., AHN, K. J. AND HIROSE, T.: Experimental study on effect of cigarette smoke condensate on bronchial mucosa. *J. amer. med. Ass.* 182: 1094 (1962).
- ROKITANSKY, C.: *Handbuch der Path. Anat.* III. 4 (1842).
- ROOSENBURG, J., in: ORIE, N. G. M., SLUITER, H. J., VRIES, K. DE EN TAMMELING, G. J.: Chronische aspecifieke respiratoire aandoeningen. *Ned. T. Geneesk.* 105: 2136 (1961).

- ROSAHN, P. D.: Incidence of primary carcinoma of the lung. Arch. Path. 29: 649 (1940).
- ROSSIER, P. H.: Über das Asthma. Schweiz. med. Wschr. 79: 1088 (1949).
- ROSSIER, P. H.: Les épreuves fonctionnelles respiratoires pré-opératoires des cancers bronchiques primitifs. Bronches 12: 473 (1962).
- RÖSSE, R.: Die Narbenkrebse der Lungen. Schweiz. med. Wschr. 73: 1200 (1943).
- ROSTOSKI, O., SAUPE, E. UND SCHMORL, G.: Die Bergkrankheit der Erzbergleute in Schneeberg in Sachsen. Z. Krebsforsch. 23: 360 (1926).
- ROUING, P. J. E. EN ORIE, N. G. M.: Chronische hoest en chronische eosinophiele bronchitis bij patiënten met longkanker. Ned. T. Geneesk. 104: 709 (1960).
- RÜTTNER, J. R.: Kann der Silicose eine ätiologische Bedeutung für die Geschwulstbildung zugesprochen werden? Oncologia (Basel) 2: 115 (1949).
- SADOUL, P., DURAND, D., ET AUBRIOT, G.: Examens spirographiques au cours du cancer bronchique. J. franç. Méd. chir. thor. 14: 361 (1960).
- SATTERLEE, H.: The arsenic poisoning epidemic of 1900. Its relation to lung cancer in 1960 — an exercise in retrospective epidemiology. New Engl. J. Med. 263: 676 (1960).
- SCHÄRER, K.: Die Strahlenbehandlung des Bronchuskarzinoms. Oncologia (Basel) 4: 65 (1951).
- SCHINZ, H. R. UND UEHLINGER, E.: Der Metallkrebs. Ein neues Prinzip der Krebserzeugung. Z. Krebsforsch. 52: 425 (1942).
- SCHMIDTMANN, M.: Einige bemerkenswerte Beobachtungen zur Pathologie der Grippe. Virchows Arch. 228: 44 (1920).
- SCHUBERT, R., ENDERLE, F. UND BIHLMAIER, E.: Vergleichende Auswertungen klinisch und autopsisch bestätigter Bronchiektasen. Dtsch. Arch. klin. Med. 208: 206 (1962).
- SCHWARTZ, PH.: Pulmonary cancer and pulmonary tuberculosis. Acta tuberc. scand. 38: 195 (1960).
- SCHWARZ, M.: Heredity in bronchial asthma (1952).
- SCHWYTER, M.: Über das Zusammentreffen von Tumoren und Misbildungen der Lungen. Frankf. Z. Path. 36: 146 (1928).
- SELANDER, P.: Asthmatic symptoms in the first year of life. Acta paediat. 49: 265 (1960).
- SELTZER, C.: Morphologic constitution and smoking. J. amer. med. Ass. 183: 639 (1963).
- SHIMKIN, M. B.: Production of lungtumors in mice by intratracheal administration of carcinogenic hydrocarbons. Amer. J. Cancer. 35: 538 (1939).
- SHIMKIN, M. B.: Induced pulmonary tumors in mice. Susceptibility of seven strains of mice to the action of intravenously injected methylcholanthrene. Arch. Path. 29: 229 (1940).
- SIMMONDS, F. A. H.: Smoking and chestdisease. Report of the joint tuberculosis council of Great Britain. Tubercle. Lond. 41: 290 (1960).
- SIMON, G. AND GALBRAITH, H. J. B.: Radiology of chronic bronchitis. Lancet 2: 850 (1953).
- SIMONS, E. J.: Primary carcinoma of the lung. (Chicago Yearbook Publishers Inc. 1937).
- SIMPSON, S. L.: Carcinoma of the lung. Quart. J. Med. 22: 413 (1929).
- SLYE, M., HOLMES, H. F. AND GIDEON WELLS, H.: The primary spontaneous tumors of the lungs in mice. J. med. Res. 30: 417 (1914).
- SMELT, G. J.: Dubbelzijdige bronchografie. Med. Diss. (Groningen 1947).
- SMOKING AND HEALTH: Summary of a report of the Royal college of physicians of London on smoking in relation to cancer of the lung and other diseases. (Pitman medical publishing Co., London, 1962).
- SOMMERS, S. C.: Hostfactors in fatal human lung cancer. AMA Arch. Path. 65: 104 (1958).

- STAEHELIN, R.: Über die Zunahme des primären Lungenkrebses. *Klin. Wschr.* 4: 1853 (1925).
- STAEHELIN, R.: Die Klinik des Bronchial- und Lungenkrebses. *Schweiz. med. Wschr.* 72: 1063 (1942).
- STANTON, M. F. AND BLACKWELL, R.: Induction of epidermoid carcinoma in lungs of rats. A „new” method, based upon deposition of methylcholanthrene in areas of pulmonary infarction. *J. nat. Cancer Inst.* 27: 375 (1961).
- STOCKS, P.: Regional and local differences in cancer death rates. *Studies on medical and population subjects no. 1.* (Her majesty stationery office, London 1947).
- STOCKS, P. AND CAMPBELL, J. M.: Lung cancer death rates among non smokers and pipe and cigarette smokers. An evaluation in relation to air pollution by benzopyrene and other substances. *Brit. med. J.* 2: 923 (1955).
- STOCKS, P. AND BAY, C.: On the relations between atmospheric pollution in urban and rural localities and mortality from cancer, bronchitis and pneumonia with particular reference to 3—4 benzopyrene. *Brit. J. Cancer* 14: 397 (1960).
- STOKES, W.: A Treatise on the diagnosis and treatment of diseases of the chest. (Hodges and Smith, Dublin, College — Green, 1837).
- STUTZ, E.: Ein neuartiger bronchografischer Befund bei der chronischen eitrigen Bronchitis. *Röntgen Praxis* 17: 91 (1948).
- SWEANY, H. C.: Primary bronchiogenic carcinoma: incidence, pathogenesis and diagnosis. *Ann. Otol. Rhinol.* 43: 561 (1934).
- SWIERENGA, J.: Het bronchuscarcinoom. *Geneesk. bladen* 46: 153 (1954).
- TAYLOR, A. B. AND WATERHOUSE, J. A. H.: Prognosis for bronchial carcinoma. *Thorax* 5: 257 (1950).
- TIFFENEAU, R.: Examen pulmonaire de l'asthmatique. Dédutions diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques (Masson et Cie, Paris, 1957).
- TODD, G. F. AND MASON, J. I.: Concordance of smoking habits in monozygotic and dizygotic twins. *Heredity* 13: 417 (1959).
- TOKUHATA, G. K. AND LILIENFELD, A. M.: Familial aggregation of lung cancer in humans. *J. nat. Cancer Inst.* 30: 289 (1963).
- TURNER, H. M. AND GRACE, H. G.: An investigation into cancer mortality among males in certain Sheffield trades. *J. Hyg.* 38: 90 (1938).
- TUTTLE, W. MC C. AND WOMACK, N. A.: Bronchogenic carcinoma: a classification in relation to treatment and prognosis. *J. thorac. Surg.* 4: 125 (1934).
- VEENING, G. J. J.: Waarnemingen over het aantal eosinofiele granulocyten in het bloed bij astmatici en normalen. *Med. Diss.* (Groningen 1958).
- VOORHORST, R.: De diagnostische betekenis van de eosinophiele leucocyt voor het atypisch syndroom. *Histopathologie van de allergische aandoeningen* (1958).
- VOORST VADER, P. J. A. VAN: Roken, sterfte en invaliditeit in Nederland. *Ned. T. Geneesk.* 107: 1893 (1963).
- VORWALD, A. J. AND KARR, J. W.: Pneumoconiose and pulmonary carcinoma. *Amer. J. Path.* 14: 49 (1938).
- VOSSENAAR, T.: La prolifération de l'épithélium bronchiolaire. *Bronches* 11: 677 (1961).
- VRIES, K. DE: Een onderzoek naar de astmatische aard der borstklachten van de arbeiders in de steenkoolmijnen. *Med. Diss.* (Groningen 1958).
- VRIES, K. DE, BOOY-NOORD, H., GOEI, J. T. AND ORIE, N. G. M.: Reaction of the bronchial tree on chemical or physical stimuli. *Proc. 5th Europ. Congress Allergy*, Basel 1962.
- VRIES, K. DE, GOEI, J. T., BOOY-NOORD, H. AND ORIE, N. G. M.: Changes during 24 hours in the lung function and histamine hyperreactivity of the bronchial tree in asthmatic and bronchitic patients. *Int. Arch. Allergy* 20: 93 (1962).
- WAHL, S.: Über die Zunahme des Lungencarcinoms. *Z. Krebsforsch.* 25: 302 (1927).

- WALLACE, W. S. AND JACKSON, H. G.: Bronchogenic carcinoma: a resume and some newer concepts. *Texas St. J. Med.* 38: 605 (1943).
- WARRINGA, R. J.: Over bronchiëctasie. *Med. Diss.* (Groningen 1955).
- WATSON, S. H. AND KIBLER, C. S.: Bronchiectasis. *J. amer. med. Ass.* 111: 394 (1938).
- WATSON, S. H. AND KIBLER, C. S.: The role of allergy in bronchiectasis. *J. Allergy* 10: 364 (1939).
- WEERING, Y. F. VAN: Bronchografie by kinderen. *Med. Diss.* (Groningen 1963).
- WEGELIN, C.: Der Lungen- und Bronchialkrebs. *Schweiz. med. Wschr.* 72: 1053 (1942).
- WELLER, C. V.: The pathology of primary carcinoma of the lung. *Arch. Path.* 7: 478 (1929).
- WELLS, H. G., SLYE, M. AND HOLMES, H. F.: The occurrence and pathology of spontaneous carcinoma of the lung in mice. *Cancer Res.* 1: 259 (1941).
- WENZL, M.: Bronchuscarcinom und Tuberculose. *Wien. klin. Wschr.* 62: 735 (1951).
- WILLIS, R. A.: Pathology of tumours (Butterworth and Co. Ltd. London, 1948).
- WILLIS, R. A.: The incidence and histological types of pulmonary carcinoma with comments on some fallacies and uncertainties. *Med. J. Austr.* 1: 433 (1961).
- WINTERNITZ, M. C., WASON, I. M. AND MC NAMARA, F. P.: The pathology of influenza. (Yale University Press, 1920).
- WITTEKIND, D. UND STRÜDER, R.: Beitrag zur Histogenese des Bronchialcarcinoms über Metaplasie im Bronchialbaum. *Frankf. Z. Path.* 64: 294 (1953).
- WOFFORD, J. C., WEBB, W. R. AND STAUSS, H.: Tuberculous scarring and primary lung cancer. *Arch. Surg.* 85: 928 (1962).
- WYNDER, E. L. AND GRAHAM, E. A.: Etiological factors in bronchogenic carcinoma with special reference to industrial exposures. *Arch. industr. Hyg. occup. Med.* 4: 221 (1951).
- WYNDER, E. L. AND CORNFELD J.: Cancer of the lung in physicians. *New Engl. J. Med.* 248: 441 (1953).
- WYNDER, E. L., GRAHAM, E. A., AND CRONINGER A. B. Experimental production of carcinoma with cigarette tar. *Cancer Res.* 13: 855 (1953).
- WYNDER, E. L.: Laboratory contributions to the tobacco-cancer problem. *Brit. med. J.* 1: 317 (1959).
- WYNDER, E. L.: An appraisal of the smoking — lungcancer issue. *New Engl. J. Med.* 264: 1235 (1961).
- WYNDER, E. L.: Symposium on chemical and biological problems related to smoking. Laboratory contributions to the tobacco — cancer problem. *Acta med. scand.* 170: 76 (1961).
- WYNDER, E. L. AND DAY E.: Some thoughts on the causation of chronic disease. *J. amer. med. Ass.* 175: 997 (1961).
- WYNDER, E. L., FERRARI, E. AND FORTI, E.: Lung cancer in Venice. An epidemiological study. *Lancet* 2: 1347 (1961).
- WYNDER, E. L. AND HAMMOND, E. C.: A study of air pollution carcinogenesis I. Analysis of epidemiological evidence. *Cancer (Philad.)* 15: 79 (1962).
- WYNDER, E. L. AND HOFFMANN, D.: A study of air pollution carcinogenesis III. Carcinogenic activity of gasoline engine exhaust condensate. *Cancer (Philad.)* 15: 103 (1962).
- WYNDER, E. L., AND HOFFMANN, D.: Experimental aspects of tobacco carcinogenesis. *Dis. Chest* 44: 337 (1963).
- ZUDEMMA, P. Über die Bronchographie bei Lungentuberculose. *Med. Diss.* (Zürich 1949).
- ZUIDERWEG, A.: Over het voorkomen van asthma in een huisartsenpraktijk in Z.O. Groningen. *Med. Diss.* (Groningen 1962).
- ZYLMANN, E.: Ein statistischer Beitrag zur Krebshäufigkeit. *Z. Krebsf.* 58: 239 (1952).

## VRAGENLIJST

Naam: .....

Geboren: .....

Manl./vr.: .....

Woonachtig: .....

Beroep: .....

Heeft pat. als zuigeling aan dauwworm geleden?	ja	nee
Heeft pat. als kind eczeem aan de ellebogen en/of achter de oren gehad?	ja	nee
Heeft de pat. als kind geregeld gehoest of bronchitis gehad?	ja	nee
Zo ja, op welke leeftijd?		
Heeft pat. als kind astma gehad?	ja	nee
Zo ja, op welke leeftijd?		
Heeft pat. wel eens ontsteking van de neusbijholten gehad?	ja	nee
Neuspoliepen?	ja	nee
Heeft pat. tonsillectomie ondergaan?	ja	nee
Zo ja, op welke leeftijd?		
Heeft pat. wel eens longontsteking gehad?	ja	nee
Zo ja, hoe vaak?		
Op welke leeftijd?		
Was pat. altijd gauw neusverkouden?	ja	nee
's Zomers?	ja	nee
's Winters?	ja	nee
Wel drie maanden van elk jaar?	ja	nee
Heeft pat. aan hooikoorts geleden?	ja	nee
Heeft pat. altijd veel gehoest?	ja	nee
Zo ja, hoe lang al?		
Van klein kind af aan?	ja	nee
Van plm. 20-jarige leeftijd af aan?	ja	nee
Of alleen de laatste tijd?	ja	nee
Zo ja, hoeveel jaar?		
Hoest pat. 's nachts?	ja	nee
's Morgens bij het opstaan?	ja	nee
Alleen bij roken?	ja	nee
's Winters?	ja	nee
Ook 's zomers?	ja	nee
Hoest pat. op deze manier wel drie maanden van elk jaar?	ja	nee
Geeft pat. sputum op?	ja	nee
Alleen 's morgens vroeg in de winter?	ja	nee
Ook 's zomers?	ja	nee
Geeft hij wel 3 mnd. per jaar wat sputum op?	ja	nee
Hoeveel jaar geeft pat. al wat op?		
Alleen de laatste tijd?	ja	nee
Hoe is de kleur van het sputum? wit, glazig, geel of groen?		
Is er wel eens bloed bij het sputum geweest?	ja	nee
Wanneer?		
Heeft pat. vaak bronchitis gehad?		
d.w.z. periodes met (meer) hoesten en opgeven? (en koorts)	ja	nee



Hoelang duurden deze periodes?		weken
Hoevaak per jaar?		×
Hoeveel jaren al?		jaar
Heeft pat. benauwdheidsaanvallen met piepen op de borst gehad (astma)? ja		nee
Zo ja,:		
Wanneer begonnen de aanvallen, vóór 30-jarige leeftijd of later?	.....	
Hoeveel jaren heeft pat. deze aanvallen gehad?	.....	
Heeft pat. nu nog aanvallen?	ja	nee
Is pat. voortdurend wat kortademig?	ja	nee
Alleen 's winters?	ja	nee
Is pat. benauwd bij mistig of vochtig weer?	ja	nee
Bij koud weer?	ja	nee
Bij warm weer?	ja	nee
Is pat. benauwd bij contact met huisstof?	ja	nee
Is pat. kortademig bij inspanning?	ja	nee
a kortademig bij hardlopen of bij normaallopen tegeneen lichte helling op?	ja	nee
b bij in normaal tempo lopen met andere mensen?	ja	nee
c moet pat. halt houden als hij rustig in zijn eigen tempo loopt?	ja	nee
d is pat. kortademig bij wassen of bij aan- en uitkleden?	ja	nee
Piept pat. wel eens op de borst?	ja	nee
Bij neusverkoudheden?	ja	nee
Ook af en toe zonder verkoudheid?	ja	nee
De meeste dagen of nachten wel?	ja	nee
Is pat. ooit overgevoelig geweest voor bepaalde stoffen, bijv. voor planten, geneesmiddelen of voedselsoorten?	ja	nee
Zo ja, op welke leeftijd en waarvoor?		
Was pat. benauwd of ging hij hoesten bij contact met:		
baklucht	ja	nee
stof	ja	nee
rook	ja	nee
Heeft pat. pleuritis gehad?	ja	nee
Heeft pat. ooit gekuurd voor tuberculose?	ja	nee
Heeft pat. Spaanse griep gehad in de 1e wereldoorlog?	ja	nee
Heeft pat. andere longziekten gehad?	ja	nee
Zo ja, welke?		
Heeft pat. hartziekten gehad?	ja	nee
Heeft pat. ooit een ongeval gehad met prikkelende gassen en dampen?	ja	nee
Komen in de familie hieronder genoemde klachten voor: (Chronisch hoesten, bronchitis, astma, longontsteking, eczeem, hooikoorts, dauwworm)? zie pag. 190.		
Rookte pat. tot 1 maand vóór het onderzoek of tot de laatste ziekte?	ja	nee
nee = nooit 1 sigaret dd. of 1 pakje shag per maand gedurende 1 jaar.		
Zo ja, .....	sigaretten per dag,	
.....	sigaren per week, grote of kleine sigaren?	
.....	ons pijptabak per week.	
Heeft pat. ooit gerookt?	ja	nee
nee = nooit 1 sigaret d.d. of 1 pakje shag per maand gedurende 1 jaar.		
Hoeveel rookte pat. de laatste 10 jaar gemiddeld?		
.....	sigaretten per dag	
.....	sigaren per week, grote of kleine	
.....	ons pijptabak per week.	

		Chron. hoesten	Chron. bronchitis	astm	dauwworm eczeem	hooikoorts	t.b.c.	pleuritis	doods- oorzaak
Vader									
Moeder									
Broers	1								
	2								
	3								
	4								
	5								
	6								
Zusters	1								
	2								
	3								
	4								
	5								
	6								
Kinderen	1								
	2								
	3								
	4								
	5								
	6								

Overige familieleden? ..... Zo ja, wie? .....

Komt er longcarcinoom in de familie voor? ja, nee. Zo ja, wie? .....

Wanneer en waar behandeld? .....

Komen er andere longziekten in de familie voor? ja, nee. Zo ja, welke en wie leden daaraan? .....

Op welke leeftijd begon pat. te roken?

Wanneer staakte pat. het roken?

Om welke redenen?

Deed pat. wel eens aan sport?

ja      nee

Zo ja, welke sport?

Hoeveel jaren?

Zo nee, waarom niet?

Kon pat. niet (goed) meedoen?

Wat was het beroep van de patiënt?

Met welke stoffen kwam patiënt bij de uitoefening van zijn beroep in aanraking?

bijv. dorstof

ja      nee

kunstmest

ja      nee

prikkelende gassen als ammoniak, zoutzuur, zwavelzuur?

ja      nee

Werkte hij met zandstraalapparaten?

ja      nee

Werkte hij in een steenhouwerij?

ja      nee

Was hij mijnwerker?

ja      nee

Werkte hij in een garage of met dieselmotoren?

ja      nee

*Werk en woonplaats.*

datum	leeftijd	industrie	aard v/h werk	woonplaats
1890—1900				
1900—1910				
1910—1920				
1920—1930				
1930—1940				
1940—1950				
1950—1960				

Bijzonderheden .....

.....

.....

.....

